

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 5 月 13 日 (13.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/039782 A1(51) 国際特許分類: C07D 215/22, 239/88, 401/12,
413/12, A61K 31/47, 31/4709, 31/496, 31/517, 31/5377,
31/55, A61P 35/00, 35/02, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013848

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 29 日 (29.10.2003)

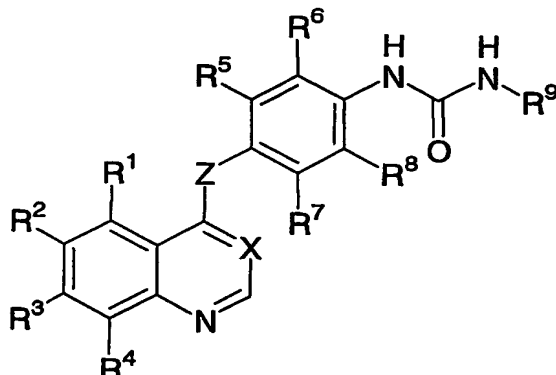
(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-314670
2002 年 10 月 29 日 (29.10.2002) JP(71) 出願人(米国についてのみ): 平井 直子 (HIRAI, Naoko)
(発明者(死亡)の相続人) [JP/JP]; 〒143-0025 東京都大
田区 南馬込 4-2 3-1 3 Tokyo (JP).(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 麒麟
麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)
[JP/JP]; 〒104-8288 東京都 中央区 新川二丁目 1 0 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 平井 久丸 (HIRAI, Hisamaru) (死亡).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 三輪 篤史
(MIWA, Atsushi) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県 高崎市
宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所
内 Gunma (JP). 吉野 哲也 (YOSHINO, Tetsuya) [JP/JP];〒113-8655 東京都 文京区 本郷七丁目 3 番 1 号
東京大学医学部附属病院内 Tokyo (JP). 黒川 峰夫
(KUROKAWA, Mineo) [JP/JP]; 〒113-8655 東京都 文
京区 本郷七丁目 3 番 1 号 東京大学医学部附属病院内
Tokyo (JP).(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒
100-0005 東京都 千代田区 丸の内三丁目 2 番 3 号 富
士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTOPHOSPHORYLATION OF
Flt3 AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME(54) 発明の名称: Flt3 自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体並びにそれらを含む
医薬組成物

(I)

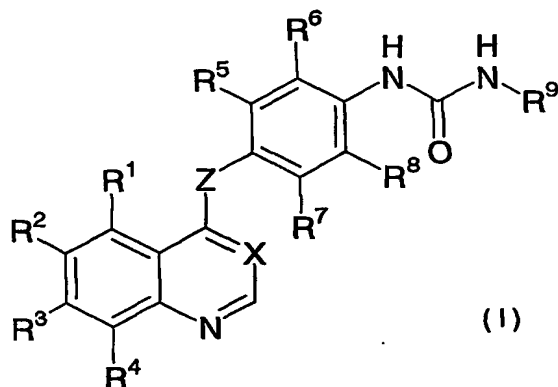
(57) Abstract: It is intended to provide
compounds and drugs efficacious against
diseases which can be effectively treated by
inhibiting autophosphorylation of FMS-like
tyrosine kinase 3 (Flt3). Namely, a medicinal
composition to be used in preventing or treating
diseases which can be effectively treated or
prevented by inhibiting autophosphorylation
of Flt3, comprising a compound represented
by the following general formula (I) or
pharmaceutically acceptable salts thereof or
solvates of the same: (I) wherein X represents
CH or N; Z represents O or S; R¹, R² and R³
represent each H, OH or optionally substituted
alkoxy; R⁴ represents H; R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸represent each H, Hal, alkyl, etc.; and R⁹ represents alkyl, etc. substituted by t-butyl, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明はFMS様チロシンキナーゼ3 (F1t3) の自己リン酸化の阻害が治療上有効である疾患の治療に有効な化合物および医薬の提供をその目的とする。本発明は、F1t3の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物である。



(I)

(XはCH、Nを表し、ZはO、Sを表し、R¹、R²、R³はH、OH、置換可能なアルコキシを表し、R⁴はHを表し、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸はH、Hal、アルキル等を表し、R⁹はt-ブチル等により置換されたアルキル等を表す)

F l t 3 自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体および
キナゾリン誘導体並びにそれらを含む医薬組成物

発 明 の 背 景

発明の分野

本発明は、F l t 3 の自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、本発明は、急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群のような造血器悪性腫瘍や、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患の治療に有用なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

細胞の増殖・分化を制御する機構のひとつとして、細胞内シグナル伝達系を挙げることができる。一般に増殖因子が細胞膜表面の受容体に結合することで細胞内シグナル伝達系が活性化されることが知られている。受容体型チロシンキナーゼは、このような細胞内シグナル伝達の開始点のひとつで、細胞質内にチロシンキナーゼ領域を持つ。FMS様チロシンキナーゼ3 (FMS-like tyrosine kinase 3、以下「F l t 3」という) は、K I T、FMSおよびPDGF受容体などと共に受容体型チロシンキナーゼのクラスIIIに属するタンパク質のひとつで、造血系に関与していると考えられている。

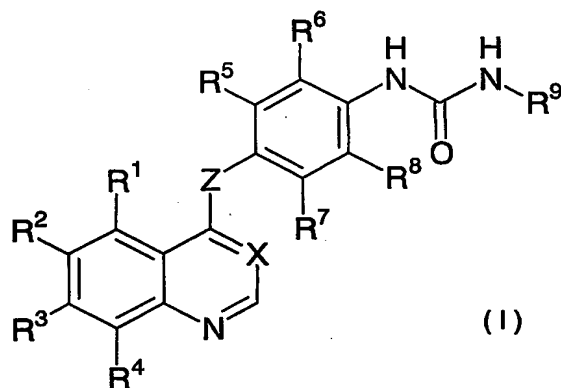
F l t 3 の自己リン酸化を阻害する低分子化合物は、E.Weisberg et al., Cancer Cell, 2002, 1, 433; 熊谷ら、日本癌学会 (60回) Abst. 611(2001.9); Mark Levis et al., Blood, 2002, 99, 3885; Mark Levis et al., Blood, 2001, 98, 885; K-F. Tse et al., Leukemia, 2001, 15, 1001; Louise M. Kelly et al., Cancer Cell, 2002, 1, 421; およびWO 03/33472 において報告されている。

発 明 の 概 要

本発明者等は今般、ある種のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が F 1 t 3 自己リン酸化および／または F 1 t 3 の体細胞変異体（以下、「F 1 t 3 - I T D」とする）自己リン酸化阻害作用を有することを見出した。本発明者等はまた、ある種のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が、ある種の F 1 t 3 発現細胞および／または F 1 t 3 - I T D 発現細胞に対して増殖抑制効果を有することを見出した。本発明者等は更に、ある種のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が、ある種の F 1 t 3 発現癌細胞および／または F 1 t 3 - I T D 発現癌細胞を移植した非ヒト動物に対して抗腫瘍効果を有することを見出した。上記のキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体のうちの幾つかについては、優れた物理的安定性および／または優れた水溶性および／または代謝安定性を示した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

本発明は、F 1 t 3 および／または F 1 t 3 - I T D の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に有効な化合物および医薬の提供をその目的とする。

本発明によれば、F M S 様チロシンキナーゼ 3（F 1 t 3）の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。



（上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なってもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

シアノ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、

C_{1-6} アルコキシ基、

—(C=O)OR^c (R^cは水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

—(C=O)NR^dR^e (R^dおよびR^eは同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、—(C=O)—NR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいはR¹⁰とR¹¹はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカル

ボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) によって置換されていてもよく、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、

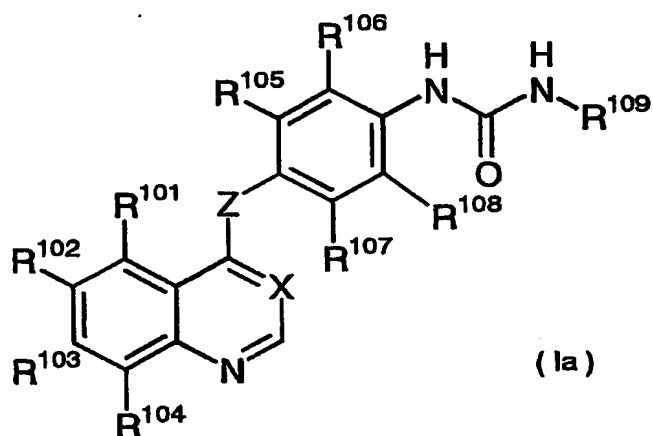
R^4 は水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 はすべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、または水酸基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^9 は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよい飽和の3～9員（好ましくは3～7員）炭素環式基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよいi-プロピル基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよいt-ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；および $-NR^aR^b$ （ R^a および R^b は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^a と R^b はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す）からなる群から選択される置換基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の3～9員（好ましくは5～7員）炭素環式基を表す。）

本発明によればまた、式(I a)の化合物またはその薬学上許容される塩もし

くは溶媒和物が提供される。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^{101} および R^{104} は水素原子を表し、

R^{102} および R^{103} は同一または異なっているもよく

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

シアノ基、

— $NR^{111}R^{112}$ (R^{111} および R^{112} は、同一または異なっているも良く、
水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

— $(C=O)OR^{113}$ (R^{113} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

— $(C=O)NR^{114}R^{115}$ (R^{114} および R^{115} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

C_{1-6} アルコキシ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルケニル基、または

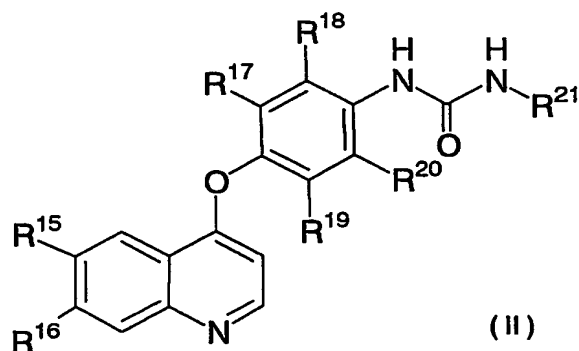
C_{1-6} アルキニル基を表し、

上記 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、または C_{1-6} アルキニル基は、水酸基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基； $-NR^{116}$
 R^{117} (R^{116} および R^{117} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、このアルキル基は更に水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)；または飽和または不飽和の3～8員炭素環または複素環式基（この環状基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよく、

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} は、すべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つが、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、またはハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{109} は、 $-(CH_2)_n-R^{110}$ (n は2、3、または4を表し、 R^{110} は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい i -プロピル基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい n -ブチル基；または C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい3～9員飽和炭素環式基を表す)を表す)

本発明によれば更に、式 (II) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。



(上記式中、

R^{15} および R^{16} は、同一または異なっているとしてもよく、 $-O-(CH_2)_r-$

R^{22} (r は0～6の整数を表し、 $-(CH_2)_r-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{22} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{23}R^{24}$ (R^{23} および R^{24} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{23} と R^{24} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) を表す) を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{21} は $-(CH_2)_t-R^{61}$ (t は1～4の整数を表し、 R^{61} は飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい i -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい t -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または

—NR⁶²R⁶³ (R⁶²およびR⁶³は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されているとしてもよいC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR⁶²とR⁶³はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1~3個のC₁₋₄アルキル基により置換されているとしてもよい飽和の5~7員炭素環式基を表す。)

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、および「アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、およびアルキニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルは、好ましくは、C₁₋₄アルキルである。

C₁₋₆アルコキシは、好ましくは、C₁₋₄アルコキシである。

C₂₋₆アルケニルは、好ましくは、C₂₋₄アルケニルである。

C₂₋₆アルキニルは、好ましくは、C₂₋₄アルキニルである。

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

C₂₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

C₂₋₆アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

本明細書において「により置換されているとしてもよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっているとしてもよい）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基について

も同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の3～8員炭素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員炭素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

飽和または不飽和の3～8員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子である複素環であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員複素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員複素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1, 2, 3-トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、およびアゼパニルが挙げられる。

飽和または不飽和の炭素環式基および複素環式基は、他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基、好ましくは飽和または不飽和の9～12員の二環性炭素環式基または複素環式基、を形成していてもよい。このような二環式基としては、ナフチル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 4-ベンゾオキサニル、インダニル、インドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびフタルイミドが挙げられる。

炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、 C_{1-3} アルキレン鎖、を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基としては、アザビスクロ[2.2.2]オクタニル、ビ

シクロ [2. 2. 2] オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

R^1 は、好ましくは、水素原子を表す。

R^2 および R^3 は好ましくは水素原子以外の基を表し、より好ましくは、同一または異なっているとしてもよく、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。

より好ましくは、 R^1 が水素原子を表し、かつ R^2 および R^3 の両方が非置換 C_{1-6} アルコキシ基を表すか、あるいは R^2 および R^3 のいずれか一つが置換された C_{1-6} アルコキシ基を表し、他方が非置換 C_{1-6} アルコキシ基を表す。

R^2 および R^3 は、好ましくは、同一または異なっているとしてもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{12}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{12} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および R^{14} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{13} と R^{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成してもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5

～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表す。 $p=0$ のとき、 $-(CH_2)_p-$ は結合を表す。 p は好ましくは1～4の整数を表す。

より好ましくは、 R^1 が水素原子を表し、かつ R^2 および R^3 の両方が $-O-(CH_2)_p-H$ を表すか、あるいは R^1 が水素原子を表し、かつ R^2 および R^3 のいずれか一つが $-O-(CH_2)_p-H$ を表し、他方が $-O-(CH_2)_p-R^{12}$ (R^{12} は水素原子以外の基を表す)を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、好ましくは、すべて水素原子を表すか、あるいは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表す。

より好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 はすべて水素原子を表すか； R^6 がフッ素原子を表し、 R^5 、 R^7 、および R^8 が水素原子を表すか； R^5 がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基）を表し、 R^6 、 R^7 、および R^8 が水素原子を表すか；あるいは R^5 および R^7 がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基）を表し、 R^6 および R^8 が水素原子を表す。

R^9 は、好ましくは、 $-(CH_2)_s-R^{51}$ (s は1～4の整数を表し、 R^{51} は飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい*i*-プロピル基；水酸基により置換されていてもよい*t*-ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{52}R^{53}$ (R^{52} および R^{53} は、同一または異なっているもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{52} と R^{53} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。

R^9 は、より好ましくは、 $-(CH_2)_s-R^{51}$ (s は1～4の整数を表し、 R^{51} は飽和の5～7員炭素環式基；*i*-プロピル基；水酸基により置換されていてもよい*t*-ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{52}R^{53}$ (R^{52} お

よび R^{53} は、同一または異なっているとしてもよく、 C_{1-4} アルキル基を表す)を表す)、または1~3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい5~7員炭素環式基を表し、最も好ましくは、 $-(CH_2)_s-R^{51}$ (s は2または3の整数を表し、 R^{51} は飽和の5~7員炭素環式基または π -ブチル基を表す)、または1~3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい5~7員炭素環式基を表す。

式(I)の化合物は、好ましくは、

Xが、CHまたはNを表し、

Zが、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が、同一または異なっているとしてもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、または

C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$ (R^{10} および R^{11} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{10} と R^{11} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の

3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)によって置換されていてもよく、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R^4 が水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がすべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^9 が、飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい*i*-プロピル基；水酸基により置換されていてもよい*t*-ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；および $-NR^aR^b$ (R^a および R^b は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^a と R^b はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)からなる群から選択される置換基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表すことができる。

式(I)の化合物は、好ましくは、式(Ia)の化合物であることができる。

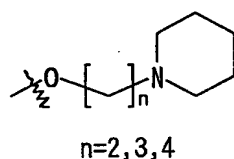
式 (I a) において、 R^{102} および R^{103} は、

好ましくは、同一または異なっているいてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基 (このアルコキシ基は、水酸基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基； $-NR^{116}R^{117}$ (R^{116} および R^{117} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により更に置換されているいてもよい)；または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環または複素環式基 (この環式基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基により置換されているいてもよい) により置換されているいてもよい) を表すことができ、

より好ましくは 同一または異なっているいてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基 (このアルコキシ基は、飽和または不飽和の 3～8 員炭素環または複素環式基により置換されているいてもよく、この環式基は更に水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基により置換されているいてもよい) を表し、

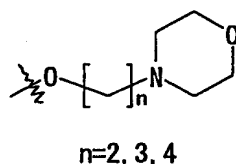
より一層好ましくは、同一または異なっているいてもよく、 C_{1-4} アルコキシ基 (このアルコキシ基は、飽和の 5～7 員複素環式基により置換されているいてもよく、この環式基は更に C_{1-4} アルキル基により置換されているいてもよい) を表す。

式 (I a) において、 R^{102} および R^{103} が表す「置換された C_{1-4} アルコキシ基」は好ましくは下記基：



(より好ましくは n は 2 を表す)

または下記基：



(より好ましくは n は 2 を表す)

を表す。

式 (I a) において、 R^{102} および R^{103} は、好ましくは、一方が非置換 C_{1-6} アルコキシ基を表し、他方が置換された C_{1-6} アルコキシ基を表し、より好ましくは、 R^{102} が非置換 C_{1-6} アルコキシ基（より一層好ましくはメトキシ）を表し、 R^{103} が置換された C_{1-6} アルコキシ基を表す。

式 (I a) において、X は好ましくは CH を表す。

式 (I a) において、Z は好ましくは O を表す。

式 (I a) において、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} は、好ましくは、すべてが水素原子を表すか、あるいはいずれか一つまたは二つが、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表す。

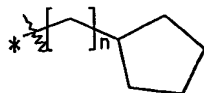
式 (I a) において、より好ましくは、 R^{105} がメトキシを表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す。

式 (I a) において、より好ましくは、 R^{105} がメチルを表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す。

式 (I a) において、より好ましくは、 R^{105} がハロゲン原子（より一層好ましくは塩素原子またはフッ素原子、最も好ましくはフッ素原子）を表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す。

式 (I a) において、より好ましくは、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が、すべて水素原子を表す。

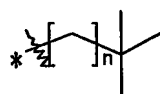
式 (I a) において、 R^{109} は、好ましくは、下記基：



$n=2,3,4$

（より好ましくは n は 2 を表す）

または下記基：



$n=2,3$

（より好ましくは n は 2 を表す）

を表す。

式 (I a) の化合物のうち特に好ましい化合物は下記の通りである：

1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア；

1 - (2 - シクロペンチル - エチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア；および

1 - (2 - シクロペンチル - エチル) - 3 - {2 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア。

式 (I) の化合物は、好ましくは、式 (II) の化合物であることができる。

式 (II) において、 R^{15} および R^{16} は好ましくは、両方が $-O-(CH_2)_r-H$ を表すか、あるいは R^{15} および R^{16} のいずれか一つが $-O-(CH_2)_r-H$ を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$ (R^{22} は水素原子以外の基を表し、好ましくは、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和 3 ~ 8 員複素環式基を表す) を表す。 $r=0$ のとき、 $-(CH_2)_r-$ は結合を表す。 $-(CH_2)_r-$ は好ましくは非置換である。 r は好ましくは 1 ~ 4 の整数を表す。

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} は好ましくはすべて水素原子を表すか； R^{18} がフッ素原子を表し、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか； R^{17} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基）を表し、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか；あるいは R^{17} および R^{19} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基（好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基）を表し、 R^{18} および R^{20} が水素原子を表す。

R^{21} は、好ましくは、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ (t は 1 ~ 4 の整数を表し、 R^{61} は飽和の 5 ~ 7 員炭素環式基； i - プロピル基；水酸基により置換されて

いてもよい t -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$ （ R^{62} および R^{63} は、同一または異なっているいてもよく、 C_{1-4} アルキル基を表す）を表す）、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されているいてもよい5～7員炭素環式基を表す。

R^{21} は、より好ましくは、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ （ t は2または3の整数を表し、 R^{61} は飽和の5～7員炭素環式基または t -ブチル基を表す）、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されているいてもよい5～7員炭素環式基を表す。

式（II）の化合物の好ましい例としては、

R^{15} および R^{16} が $-O-(CH_2)_r-H$ （ r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である）を表すか、あるいは R^{15} および R^{16} のいずれか一つが $-O-(CH_2)_r-H$ （ r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である）を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$ （ r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 R^{22} は置換されているいてもよいアミノ基または置換されているいてもよい飽和3～8員複素環式基を表す）を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{21} が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ （ t は1～4の整数を表し、 R^{61} は飽和の5～7員炭素環式基； i -プロピル基；水酸基により置換されているいてもよい t -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$ （ R^{62} および R^{63} は、同一または異なっているいてもよく、 C_{1-4} アルキル基を表す）を表す）、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されているいてもよい5～7員炭素環式基を表す化合物が挙げられる。

式（II）の化合物のより好ましい例としては、

R^{15} および R^{16} が $-O-(CH_2)_r-H$ （ r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である）を表すか、あるいは R^{15} および R^{16} の

いずれか一つが $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_r-\text{H}$ (r は1~4の整数を表し、 $-\text{(CH}_2\text{)}_r-$ 部分は非置換である)を表し、他方が $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_r-\text{R}^{22}$ (r は1~4の整数を表し、 $-\text{(CH}_2\text{)}_r-$ 部分は非置換であり、 R^{22} は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3~8員複素環式基を表す)を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか； R^{18} がフッ素原子を表し、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか； R^{17} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか；あるいは R^{17} および R^{19} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^{18} および R^{20} が水素原子を表し、

R^{21} が、 $-\text{(CH}_2\text{)}_t-\text{R}^{61}$ (t は2または3の整数を表し、 R^{61} は飽和の5~7員炭素環式基または t -ブチル基を表す)、または1~3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい5~7員炭素環式基を表す化合物が挙げられる。

式(I)の化合物の好ましい例としては、実施例に記載される化合物1~77が挙げられる。

式(I)の化合物、式(Ia)の化合物、および式(II)の化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属に塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、および、グリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

式(I)の化合物、式(Ia)の化合物、および式(II)の化合物は溶媒和

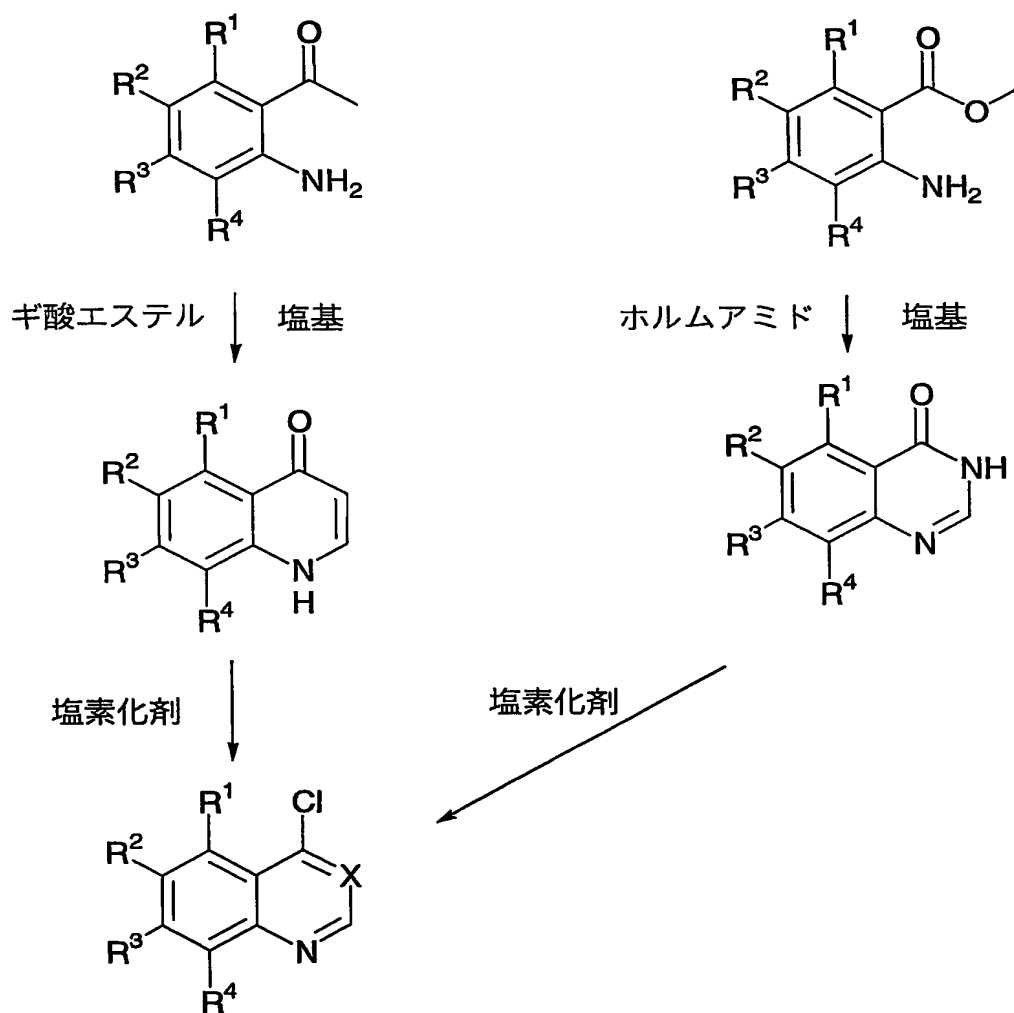
物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、エタノール和物）およびエーテル和物が挙げられる。

化合物の製造

式（I）の化合物、式（I a）の化合物、および式（I I）の化合物は、例えば、スキーム 1 乃至スキーム 11 にしたがって製造できる。本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。なお、スキーム中の $R^1 \sim R^9$ は式（I）において定義された内容と同義である。

4-クロロキノリン誘導体はスキーム 1 に従って製造できる。

スキーム 1

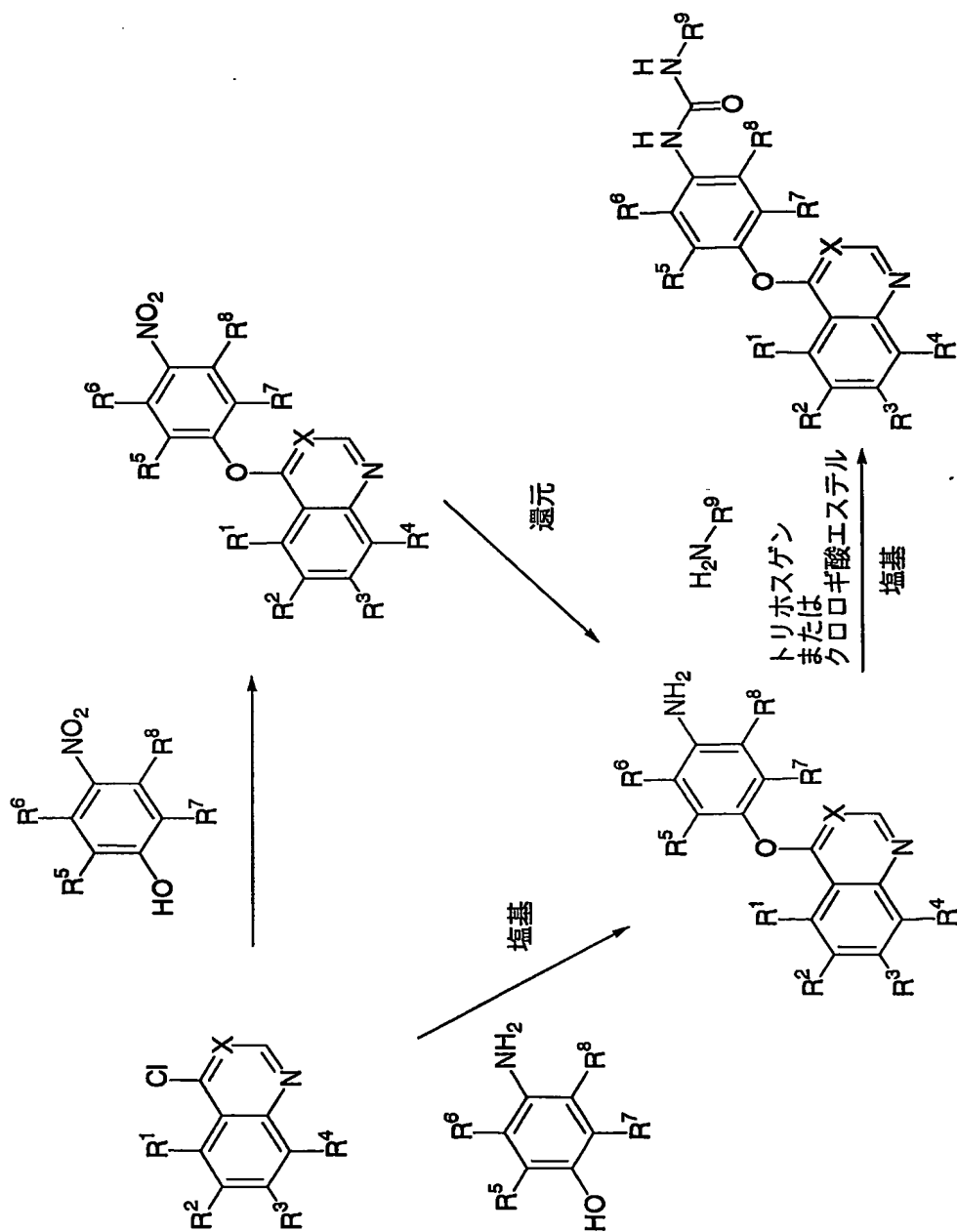


4-クロロキノリン誘導体の製造に当たっては、例えば、Org. Synth. Col. Vol.3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) および WO 98/47873 等に記載される慣用的手段によって合成することができる。2-アミノアセトフェノン誘導体を適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中においてギ酸エステル（例えば、ギ酸エチルエステル）と塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キノロン誘導体を得られる。キノロン誘導体を塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキノリン誘導体を得られる。

また、4-クロロキナゾリン誘導体は、例えば以下のように得ることができる。2-アミノ安息香酸エステル誘導体を適当な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドとメタノールの混合溶媒）中においてホルムアミドと塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キナゾロン誘導体を得られる。キナゾロン誘導体を塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキナゾリン誘導体を得られる。

キノリン環またはキナゾリン環を有するウレア誘導体は例えばスキーム2に従って合成できる。

スキーム2



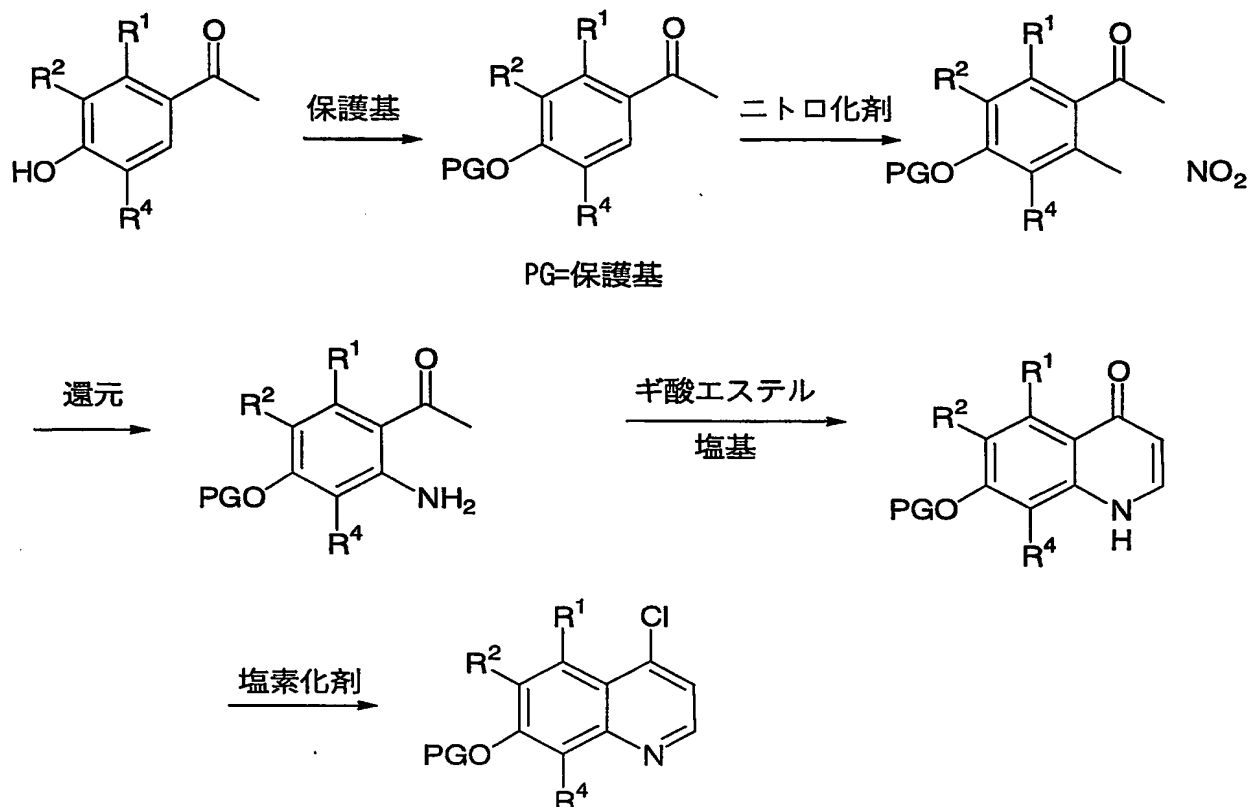
すなわち、適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体に対し 4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと 4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。

あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると 4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した 4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。

得られた 4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロギ酸エステルを添加し、適当なアルキルアミンを作用させることにより、キノリンあるいはキナゾリンを有すウレア誘導体を得ることができる。

キノリン環の 7 位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム 3 に従って製造できる。

スキーム 3

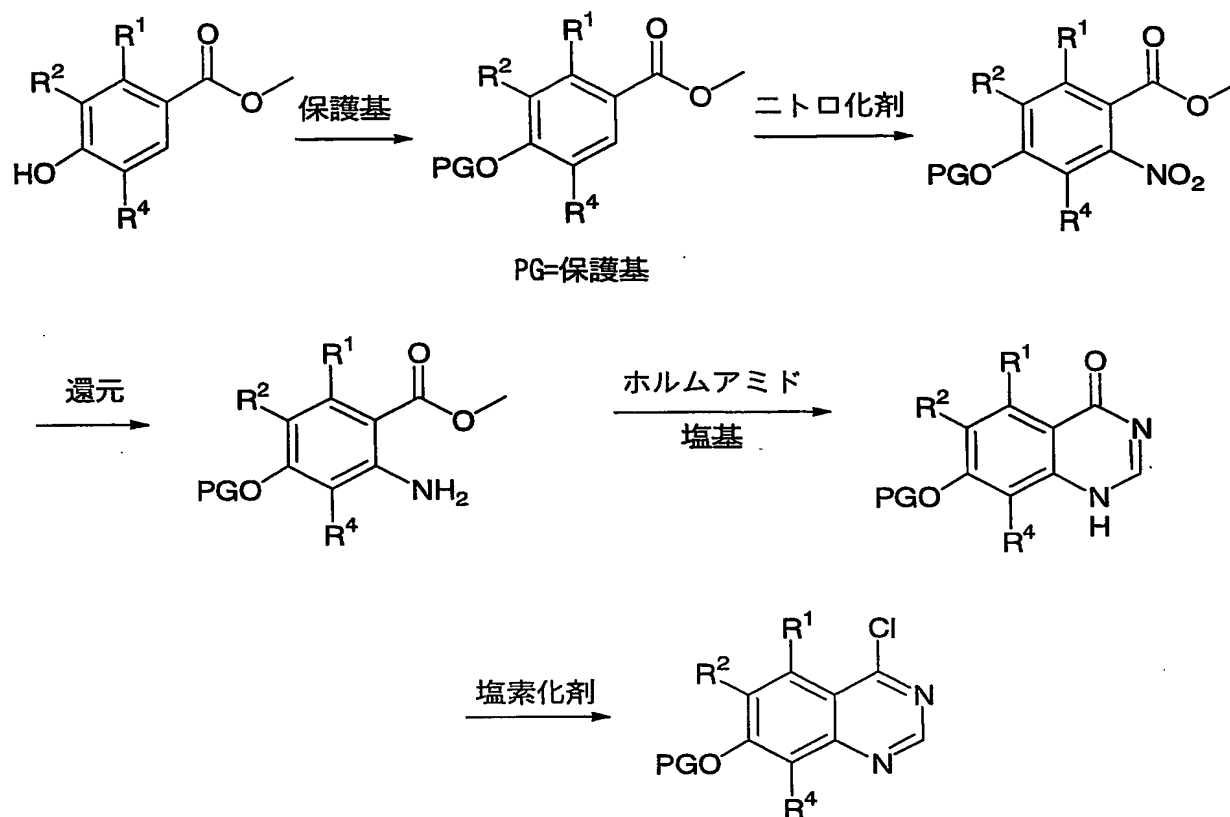


市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様にして行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させてキノロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより4-クロロキノリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

キノリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体の代わりに3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用いることにより、キノリン環の7位の場合と同様に製造できる。

キナゾリン環の 7 位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム 4 に従って製造できる。

スキーム 4



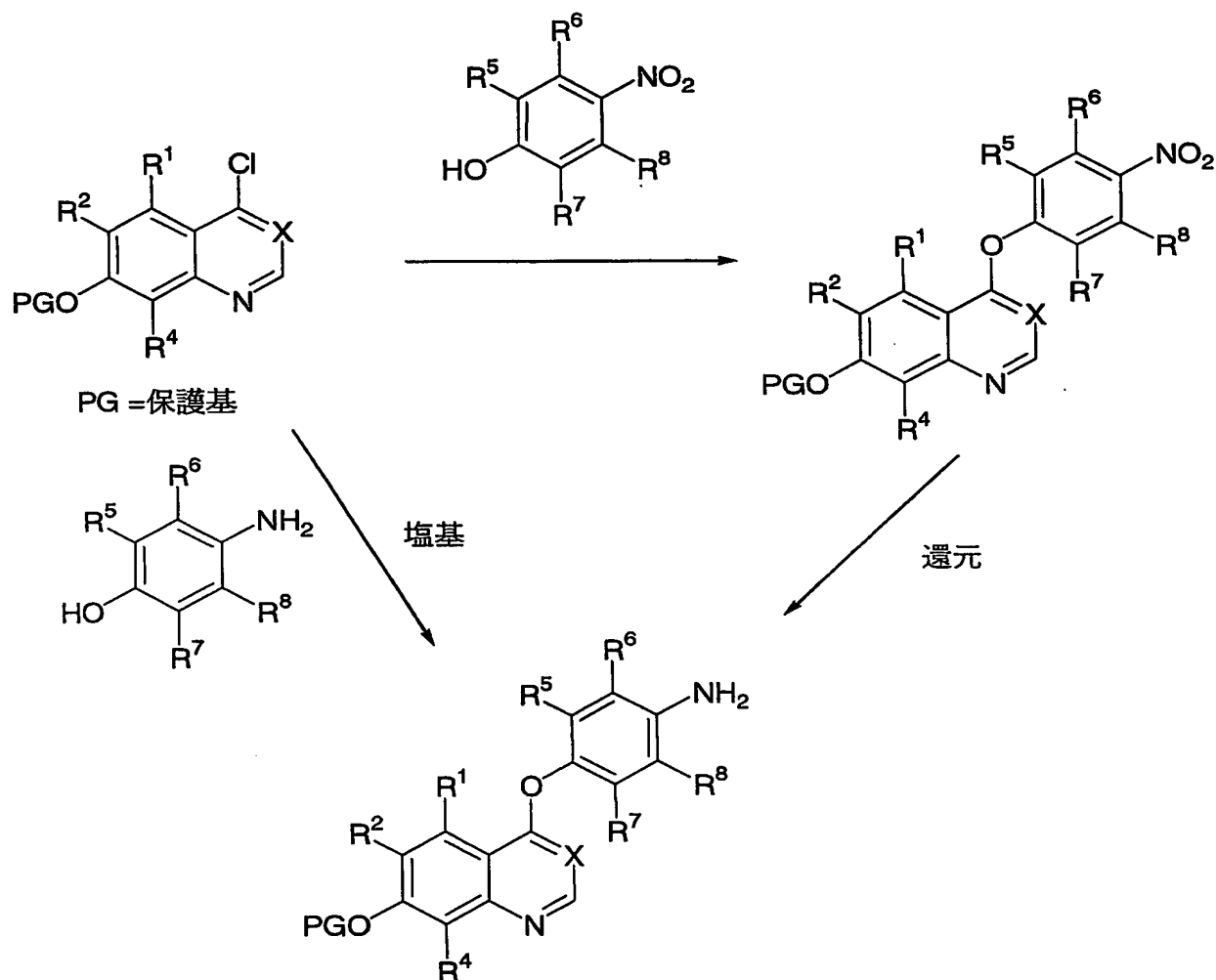
市販の 4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の水酸基を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム 1 と同様に行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ホルムアミドを作用させてキナゾロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより 4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

キナゾリン環の 6 位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、

4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の代わりに3'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用いることにより、キナゾリン環の7位の場合と同様に製造できる。

キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するアニリン誘導体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。

スキーム5

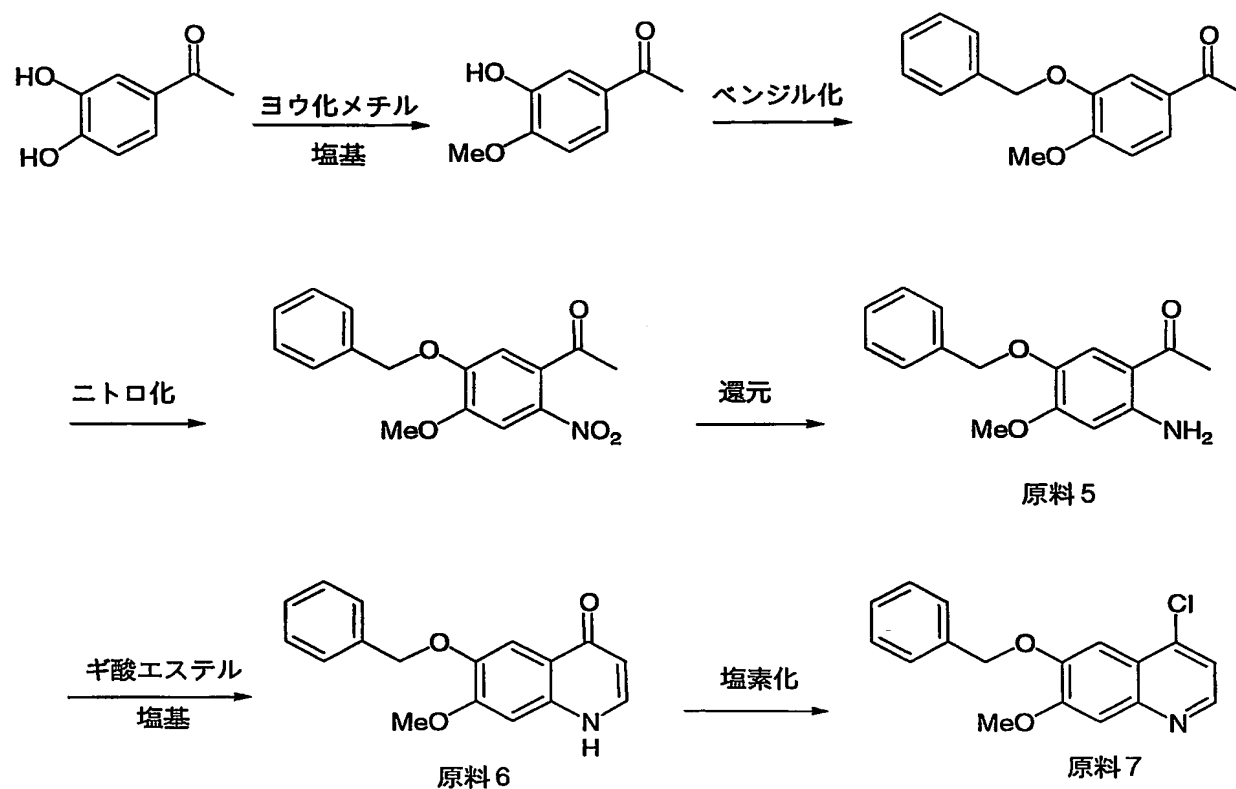


すなわち、スキーム3もしくはスキーム4で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体と反応させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N,

N-ジメチルホルムアミド) 中、触媒 (例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素) の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド) 中において塩基 (例えば、水素化ナトリウム) の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒 (例えば、エチルメチルケトン) に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒 (例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド) の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。なお、スキーム5にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。

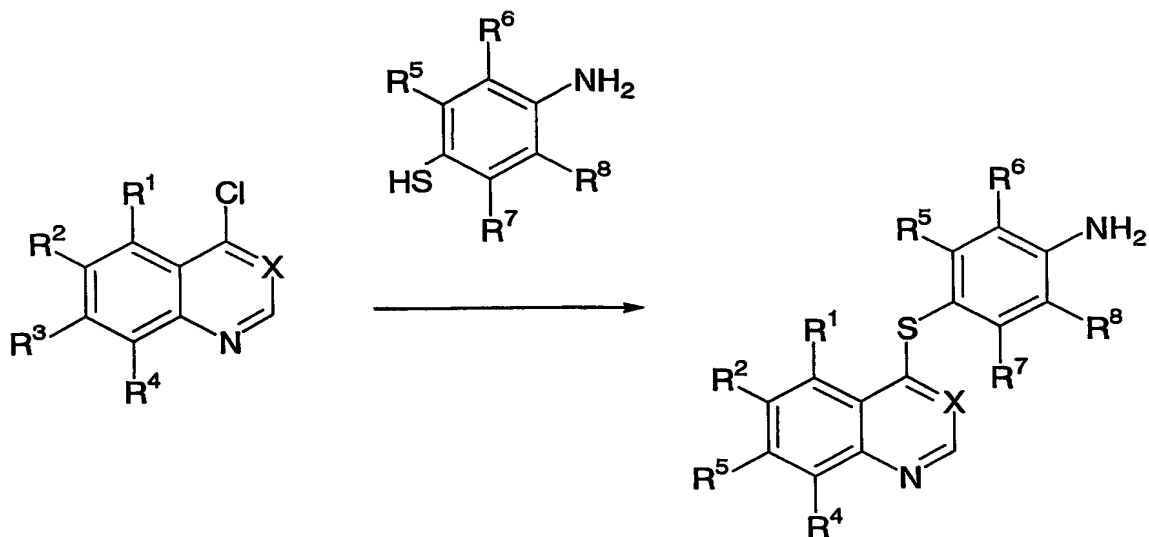
出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体は、例えば、スキーム6に従って合成することができる (詳細は、製造例参照のこと)。

スキーム6



4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリニルスルファニル）アニリン誘導体（式（I）においてZ=Sである化合物）は、スキーム7に従って製造できる。

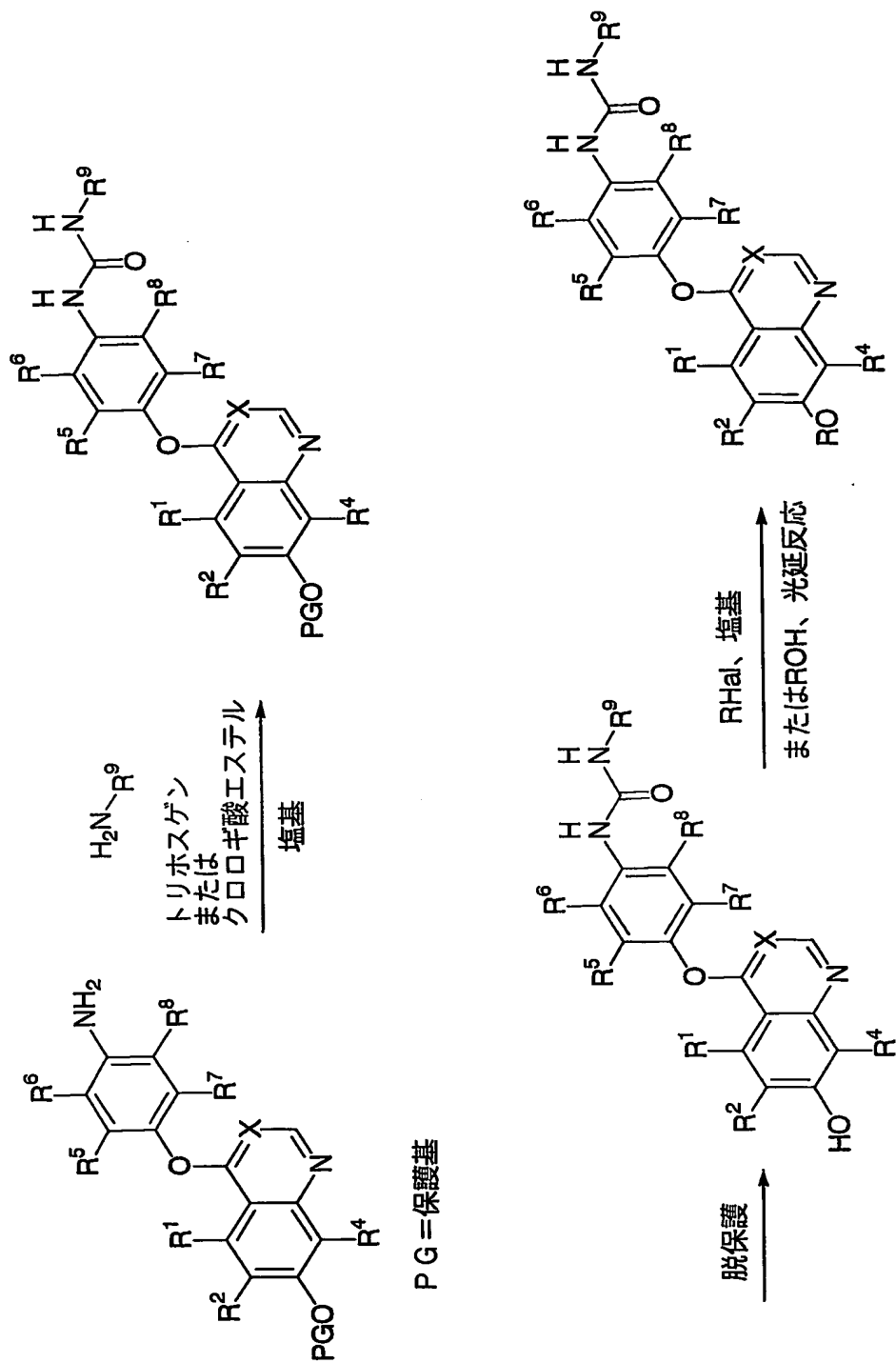
スキーム 7



適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アミノチオフェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリルスルファニル）アニリン誘導体を得られる。この誘導体からスキーム2に従って、キノリン環またはキナゾリン環の4位に硫黄原子を有するウレア誘導体を製造することができる。

キノリン環またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘導体は、例えば、スキーム8に従って合成できる。

スキーム 8



すなわち、スキーム 5 で得られた 4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロギ酸エステルを添加し、適当なアルキルアミンを作用させることにより、キノリンあるいはキナゾリンの 7 位の水酸基が保護されたウレア誘導体を得ることができる。このウレア誘導体の水酸基を適当な条件で脱保護し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。例えば、保護基がベンジル基の場合には、例えば N，N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下で反応させる。次に、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えば N，N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキル（R H a l）を作用させるか、あるいは、光延反応を用いて、アルキルアルコール（R O H）を作用させる）でアルキル化反応を実施することにより、キノリンあるいはキナゾリンの 7 位に特定の置換基を有するウレア誘導体を得ることができる。キノリン環またはキナゾリン環の 6 位に特定の置換基を有するウレア誘導体についても、7 位と同様にして得ることができる。

あるいはまた、キノリン環またはキナゾリン環の 6 位あるいは 7 位に特定の置換基を有するウレア誘導体は、例えば、以下のように合成できる。6，7-ジメトキシー 4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当なルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、加熱還流することにより、キノリンあるいはキナゾリンの 6 位あるいは 7 位が水酸基であるキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。この誘導体の水酸基を適当な条件で保護し、分離精製することにより、6 位あるいは 7 位が保護された 4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。水酸基は、例えば、ベンジル基により保護することができ、N，N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ベンジルクロリドを作用させることによりベンジル基を導入できる。得られた誘導体は、スキーム 5 に記載の方法と

同様にして、4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に誘導することができる。この誘導体からスキーム8と同様にして、キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を製造することができる(具体例は、スキーム11参照のこと)。

キノリン環またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘導体はWO 00/43366に記載の方法を参照して合成することもできる。

医薬用途/医薬組成物

Flt3は、脳、胎盤、肝臓および造血幹細胞において強く発現していることが報告されている(Shibuya et al., *Oncogene*, 5: 519-524, 1990; O. Rosn et al., *Genomics*, 9: 380-385, 1991; O. Rosnet et al., *Oncogene*, 6: 1641-1650, 1991; O. Ronsnet et al., *Oncogene*, 6: 1641-1650, 1991; W. Matthews et al., *Cell*, 65: 1143-1152, 1991)。

ノックアウトマウスを用いた遺伝子の解析によれば、F1t3遺伝子の破壊によりリンパ球前駆細胞に障害をきたすことが明らかになった。また、KIT遺伝子を同時に破壊すると汎血球減少を伴う重篤な造血障害が起こることも報告された(K. Mackarechtschian, *Immunity*, 3: 147-161, 1995)。

また、FLT3リガンドのノックアウトマウスでは、骨髓中の白血球細胞、骨髓前駆細胞およびBリンパ球前駆細胞の減少、脾臓中のナチュラルキラー細胞の欠損、および脾臓、胸腺、リンパ節中の樹状細胞の減少が認められている(H. J. McKenna et al., *BLOOD*, 95: 3489-3497, 2000)。

更に、慢性骨髓性白血病(CML)において、慢性期に比較して急性転換後にF1t3の発現が増加する症例が報告されている(Iwai, T. et al., *Leukemia*, 11: 1992-1993, 1997)。以上のように、F1t3に異常が起こりシグナル伝達系が亢進すると、造血細胞の増殖・分化が過剰となり細胞の腫瘍化、免疫異常などが引き起こされると考えられる。

最近、急性骨髓性白血病(AML)患者にF1t3の体細胞変異体(F1t3-ITD)が発見された(M. Nakao et al., *Leukemia*, 10: 1911-1918, 1996)。この変異は、F1t3の傍膜貫通部にあたるexon11/12の一定の領域内で10～数10bp程度の短い塩基配列が反復(internal tandem dupli

cation: ITD) を起こすもので、AML患者の約20%、骨髓異形成症候群(MDS)患者の約5%に見られた(S. Yokota et al., Leukemia, 11: 1605-1609, 1997)。また、F1t3遺伝子の変異(FLT3-ITD)は、AMLの予後不良因子であることや(H. Kiyoi et al., Blood, 93: 3074-3080, 1999)、再発AMLで初診時と再発時の遺伝子解析を行なうとより再発時に陽性となり、異常になる頻度が高い傾向が見られた。また、FLT3-ITD陽性症例では再発後の生存期間が短いことも明らかになった(Y. Nakano et al., Br. J. Haematol., 104: 659-664, 1999)。さらに、FLT3-ITD以外の、F1t3の変異に基づく疾患についての報告があり(British Journal of Haematology, 113, 983-988 (2001))、式(I)の化合物は、これらの変異に基づく疾患にも有効である考えられる。

このように、F1t3および／またはFLT3-ITDを経由したシグナル伝達系の異常は、造血細胞の増殖・分化の異常や免疫異常に関連している。従って、F1t3の自己リン酸化を阻害することにより、F1t3および／またはFLT3-ITDを経由したシグナル伝達系の異常、特に、F1t3および／またはFLT3-ITDを経由したシグナル伝達系の亢進、により引き起こされる疾患を治療および予防することができる。

式(I)の化合物は、ヒト白血病細胞株であるMV4-11のF1t3自己リン酸化を阻害した(薬理試験例1参照)。式(I)の化合物はまた、ヒト白血病細胞株であるMV4-11の増殖をインビトロにおいて実際に抑制した(薬理試験例2)。

式(I)の化合物はまた、ヒト白血病細胞であるMOLM13の増殖を、インビトロおよびインビボにおいて実際に抑制した(薬理試験例3, 4, 5)。

従って、式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物は、F1t3および／またはFLT3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に有効である。

F1t3および／またはFLT3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、造血器悪性腫瘍(例えば、急性骨髓性白血病および骨髓異形成症候群)や、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞

の異常増殖による免疫疾患が挙げられる。

本発明による医薬組成物の好ましい態様としては、造血器悪性腫瘍（より好ましくは、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群）の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式（I a）の化合物、式（I I）の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が挙げられる。

本発明によれば、式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与する工程を含んでなる、F 1 t 3 および／または F 1 t 3 - I T D の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法が提供される。

本発明によればまた、F 1 t 3 および／または F 1 t 3 - I T D の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植

物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5－50重量%、好ましくは、1－20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依りて適宜決定されるが、好ましくは、1－100mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

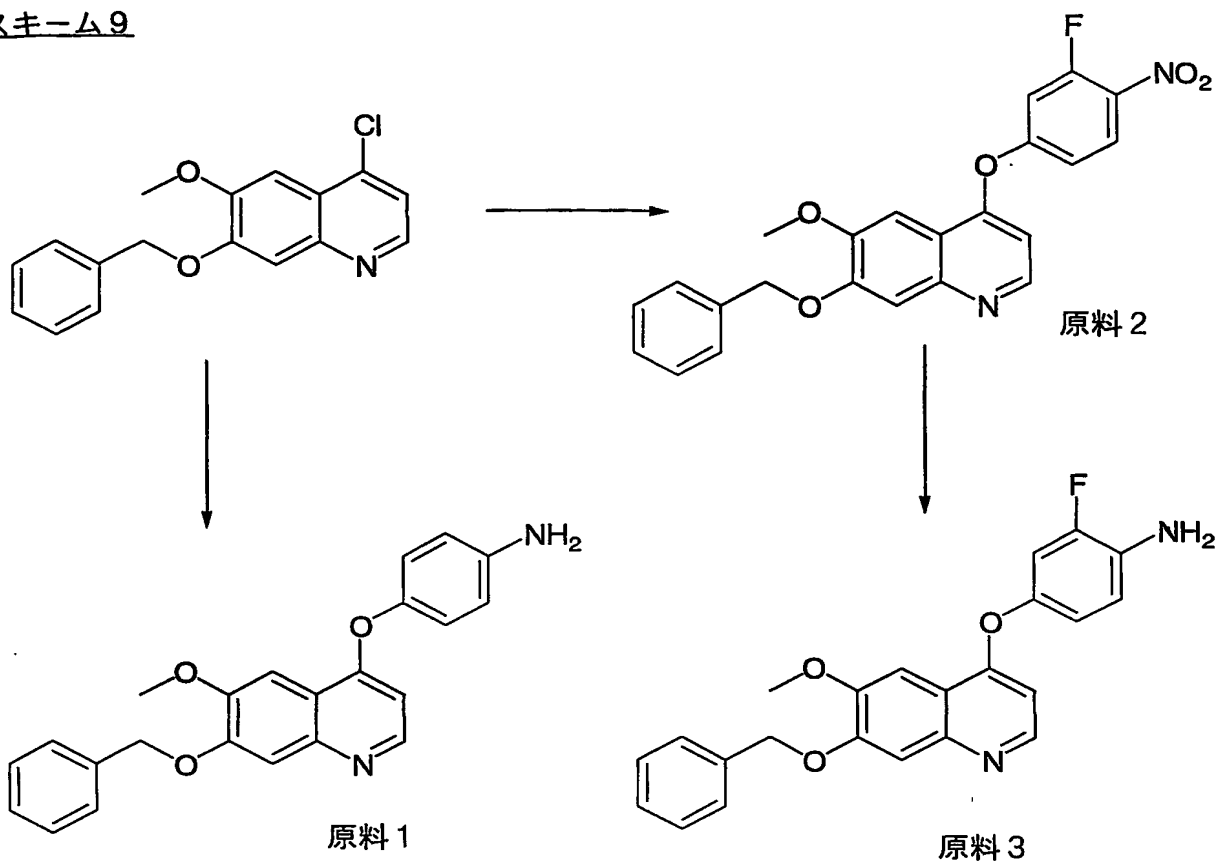
本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

実 施 例

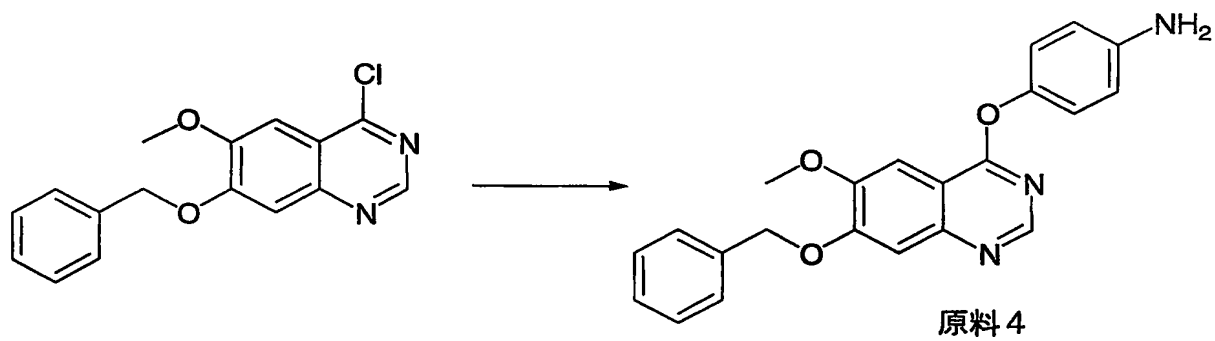
以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。化合物1～77を合成するために必要な原料の合成については、WO97/17329、WO98/47873、WO00/43366、および特開平11-158149号の記載に従って製造した。これらの公報に記載されていない原料については以下に製造例として示す。

35

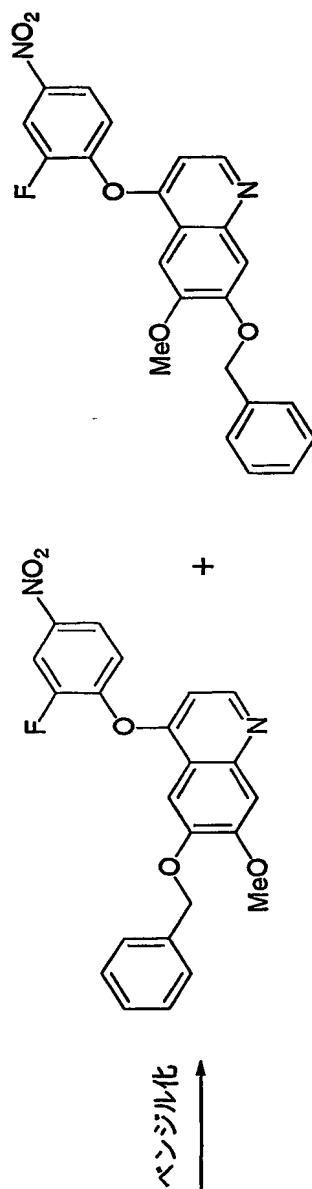
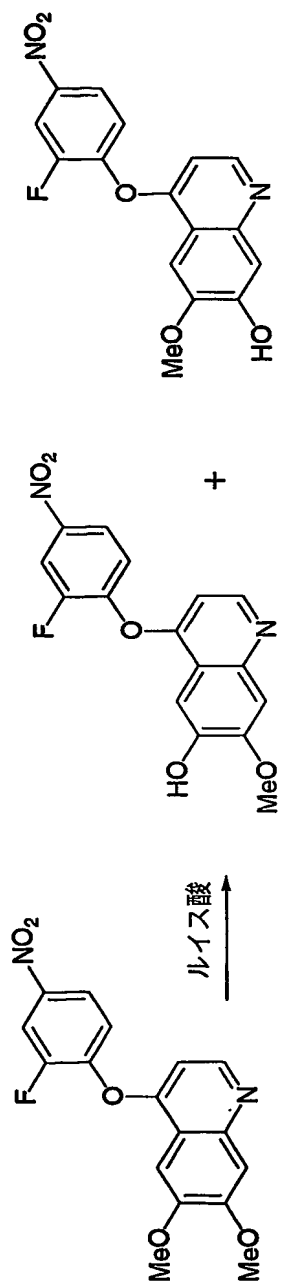
スキーム 9



スキーム 10



スキーム11



原料 8

原料5、6、および7の合成スキームはスキーム6に示される通りである。

製造例1 (原料1)

4-アミノフェノール (12.21 g)、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、21.07 g) をN, N-ジメチルアセトアミド (140 ml) に溶解し室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (21.00 g)、N, N-ジメチルアセトアミド (210 ml) を加え120℃で22時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を300 ml 加え室温で4時間攪拌した。沈殿を濾過、乾燥し、目的の化合物を24.90 g、収率96%で得た。

製造例2 (原料2)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (9.00 g)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.66 g) をクロロベンゼン (60 ml) に加え120℃で21時間攪拌した。反応液にクロロホルム (100 ml)、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム2.4 gを水100 mlに溶解) を加え室温で一晩攪拌した。有機層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをヘキサン/酢酸エチル (1/1) で洗浄、濾過、乾燥し目的とする化合物を10.39 g、収率82%で得た。

製造例3 (原料3)

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン (4.11 g)、塩化アンモニウム (2.62 g)、および亜鉛 (12.80 g) をメタノール (80 ml) に加え、100℃で3時間攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮した。得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温で一晩攪拌した。溶液にクロロホルムを加え抽出操作を行い、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し目的とする化合物を1.80 g、収率47%で得た。

製造例 4 (原料 4)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン (500 mg)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド (230 mg) をエチルメチルケトン (20 ml) に加えた (溶液A)。4-アミノフェノール (270 mg)、水酸化ナトリウム (99 mg) を水 (10 ml) に加えた (溶液B)。溶液Aと溶液Bを混合し2時間加熱還流した。減圧下エチルメチルケトンを留去し、クルードをクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を定量的に得た。

製造例 5 : 2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン (原料 5) の製造

3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン (20.1 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (320 ml) に溶解し、炭酸リチウム (24.4 g) およびヨウ化メチル (20.5 ml) を加え、55℃で一晩攪拌した。反応液を氷冷し、10% 塩酸水溶液を加え酸性にした。クロロホルムを加え、2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。生成した固体をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、炭酸カリウム (21.8 g)、テトラブチルアンモニウムヨーダイド (4.8 g) およびベンジルブロミド (18.9 ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体を酢酸 (95 ml) に溶解し、氷冷下発煙硝酸 (13.6 ml) を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。クロロホルムを加え生成した固体を溶解した。反応液をクロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体にエタノールを加え、100℃に加熱し溶解した。水 (20 ml)、アンモニウムクロリド (21.1 g) および亜鉛粉末 (112 g) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を熱いうちにろ過し、クロロホルム-メタノール混合液で洗浄した。母液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル

および10%水酸化ナトリウムを加え激しく攪拌した後、不溶物をろ過した。母液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13.1g、収率37% (4工程) で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.29–7.45 (m, 5H)

製造例6 : 6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン (原料6) の製造

2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン (13.1g)、テトラヒドロフラン (無水) 200ml、ナトリウムメトキシド (13.1g) を加え、室温で30分間攪拌した。ギ酸エチルエステル (19.4ml) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。水を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。10%塩酸水を加え、液性を弱酸性にして、クロロホルムを加え、抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11.5g、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 3.97 (s, 3H)、5.19 (s, 2H)、6.28 (d、 $J=7.3\text{Hz}$ 、1H)、7.02 (s, 1H)、7.29–7.41 (m, 3H)、7.47–7.51 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.86 (d、 $J=7.3\text{Hz}$ 、1H)

製造例7 : 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (原料7) の製造

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン (2.4g)、ジイソプロピルアミン (7.4ml)、オキシ塩化リン (2.0ml) を加え、110℃で1時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、クロロホルム、氷水を加えた。28%アンモニア水を加え、液性を弱アルカリ性にして、クロロホルム抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精

製し、表題の化合物を 1.6 g、収率 63% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.32–7.44 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.51–7.55 (m, 2H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 300 ($M+1$)

製造例 8 : 4-[(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フロロ-ニトロベンゼン (原料 8) の製造

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-3-フロロ-ニトロベンゼン (4.3 g) をクロロホルム (200 ml) に溶解し、塩化アルミニウム (10 g) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒留去後注意深く水 (200 ml) を加え、析出する粗結晶 (6.5 g) をろ取した。この粗結晶をジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (9.0 g) および塩化ベンジル (4.5 g) を加え、5 時間室温にて攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 n -ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 4) 画分より表題の化合物を 1.4 g、収率 27% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 4.04 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.15–7.47 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.13–8.16 (m, 1H), 8.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

製造例 9 : N-(2-ヒドロキシエチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンの製造

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (2.78 g) を無水クロロホルム (80 ml) に溶解し、トリエチルアミン (10.1 g) を加え、続いて無水クロロホルム (5 ml) に溶解したクロログリオキシリックアシッドエチルエステル (5.40 g) を 0°C にて加え、室温にて 20 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（4：1）の混合溶媒にて溶出し、*N*-（グリオキシリックエチルエステル）-2，2，6，6-テトラメチルピペリジンを4.50 g、収率94%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.85 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.46 (s, 12H), 1.67 (s, 3H), 4.25 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H)

N-（グリオキシリックエチルエステル）-2，2，6，6-テトラメチルピペリジン（4.50 g）をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解し、0℃にて水素化アルミニウムリチウム（2.14 g）を加えた後、1時間加熱還流した。硫酸ナトリウム・10水和物にて過剰の試薬を壊し、セライトにてろ過した。得られるろ過液を減圧下で濃縮し、表題の化合物を3.40 g、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.02 (s, 12H), 1.41–1.65 (m, 6H), 2.68–2.72 (m, 2H), 2.95 (br s, 1H), 3.41–3.45 (m, 2H)

化合物1：1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

4-[(6,7-ジメトキシキノリル) オキシ] アニリン（出発原料A）（2 g）をクロロホルム（100 ml）に溶解し、トリエチルアミン（2 ml）を添加した。トリホスゲン（1 g）のクロロホルム（4 ml）溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。3,3-ジメチルブチルアミン（出発原料B）（750 mg）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水およびクロロホルムを加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレアを1.70 g、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.42–1.46 (m, 2H), 3.27–3.32 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03 (br, 1H), 6.44 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 (M^++1)

1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチルブチル) -ウレアにメタノール20 ml、クロロホルム2 mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75 g、収率91%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.92 (s, 9H), 1.45–1.49 (m, 2H), 3.24–3.30 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.98 (br, 1H), 6.48 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 (M^++1)

化合物41 : 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア塩酸塩

4- [(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (出発原料A) (3.0 g) を無水クロロホルム (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.9 g) を加え、続いて無水クロロホルム (5 ml) に溶解したトリフォスゲン (2.3 g) を加え、室温にて30分攪拌した。次いで無水クロロホルム (5 ml) に溶解した3, 3-ジメチルブチルアミン (出発原料B) (1.6 g) を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、攪拌した後、有機層を分離した。有機層を飽和

食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール（98：2）画分より1-〔4-（〔7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル）-3-（3,3-ジメチルブチル）ウレアを3.9g、収率97%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.43-1.47 (m, 2H) 3.26-3.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

上記で得られた1-〔4-（〔7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ〕-2-フルオロフェニル）-3-（3,3-ジメチルブチル）ウレア（11g）にトリフルオロ酢酸（20ml）およびメタンスルホン酸（1ml）に懸濁し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、得られる残留物に水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液にて溶液をほぼpH7とし、得られる沈殿物をろ取し、1-（3,3-ジメチルブチル）-3-〔2-フルオロ-4-（7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ）-フェニル〕-ウレアを得た。次に、得られた1-（3,3-ジメチルブチル）-3-〔2-フルオロ-4-（7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ）-フェニル〕-ウレア（103mg）、炭酸カリウム（166mg）、4-（2-クロロエチル）モルホリン塩酸塩（出発原料C）（69mg）に、N,N-ジメチルホルムアミド（2ml）を加え、75-80℃で16時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム／メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-（3,3-ジメチルブチル）-3-〔2-フルオロ-4-〔6-メトキシ-7-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-キノリン-4-イルオキシ〕-フェ

フェニル}-ウレアを47.7mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45–1.51 (m, 2H), 2.72 (br, 4H), 3.02 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.28–3.34 (m, 2H), 3.78–3.81 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.40 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 5.16 (br, 1H), 6.51 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=2.7, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.95–6.97 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=9.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 541 ($M^+ + 1$)

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア (42.7mg) をクロロホルム (1ml) メタノール (1ml) に溶かし、塩化水素メタノールを加え、エバポレーターで濃縮しポンプで減圧乾燥し、表題の化合物 (48.9mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45–1.51 (m, 2H), 3.22–3.32 (m, 4H), 3.71–3.80 (m, 4H), 4.00–4.10 (m, 5H), 4.18–4.28 (m, 2H), 4.94 (br, 2H), 6.84 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 563 ($M + \text{Na}$)⁺

化合物43 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

化合物41と同様にして、4-[(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (出発原料A) と3,3-ジメチ

ルブチルアミン（出発原料B）とから合成した1-[4-（[7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル）-3-（3,3-ジメチルブチル）ウレアを脱ベンジル化して得られた7-ヒドロキシウレア体の粗精製物をジメチルホルムアミド（100ml）に溶解し、これに炭酸カリウム（18g）、1-ブロモ-2-クロロエタン（出発原料C）（11g）を加え、室温にて20時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をn-ヘキサン：酢酸エチル（2：1）の混合溶媒にて洗浄後ろ取り、1-{4-[7-（2-クロロエトキシ）-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-（3,3-ジメチルブチル）ウレアを、7.7g、収率74%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.94 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.41-4.45 (m, 2H), 4.79-4.81 (m, 1H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.10 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

上記で得られた1-{4-[7-（2-クロロエトキシ）-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-（3,3-ジメチルブチル）ウレア（1.98g）、炭酸カリウム（2.82g）、ピペリジン（出発原料D）（2.02ml）に、N,N-ジメチルホルムアミド（80ml）を加え、70-75℃で17時間攪拌した。ピペリジン（出発原料D）（0.8ml）を追加した。さらに70-75℃で23時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するアルミナ（グレードIII）クロマトグラフィーにより精製し、1-（3,3-ジメチルブチル）-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-（2-ピペリジン-1-イル-エトキシ）-キノリン-4-イルオキシ]-フ

フェニル}-ウレアを1.69 g、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.43–1.52 (m, 4H), 1.62–1.70 (m, 4H), 2.53–2.62 (m, 4H), 2.92 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.24–3.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.32 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.87–6.97 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.19–8.26 (m, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレアにメタノール20 ml、クロロホルム2 mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75 g、収率91%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (s, 9H), 1.46–1.52 (m, 2H), 1.78–1.96 (m, 4H), 2.13–2.27 (m, 2H), 3.03–3.12 (m, 2H), 3.21–3.27 (m, 2H), 3.68–3.83 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.87–4.94 (m, 2H), 6.82 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.87–6.96 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 8.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

化合物50 : 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-2-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

2-ピペリジンエタノール (出発原料A) (1.93 g, 15 mmol) およびトリエチルアミン (5 ml) をクロロホルム (25 ml) に溶解した。ジtert-ブチルジカーボナート (3.3 g, 15 mmol) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、これを混合溶液に添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を溜去し、

水を加え酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮した。ここで得られた化合物（1.5 g）、トリフェニルホスフィン（1.5 g、5.7 mmol）および1-〔2-クロロ-4-〔7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ〕-フェニル〕-3-（3,3-ジメチルブチル）-ウレア（出発原料B）（1.12 g、2.5 mmol）をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、0℃に冷却した。40% ジエチルアゾジカルボキシレート（8 ml）を添加し、室温に戻し3日間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、クロロホルム/メタノール（15/1）で展開し、tert-ブチル 2-〔（〔4-〔3-クロロ-4-（〔〔3,3-ジメチルブチル）アミノ〕カルボニル〕アミノ）フェノキシ〕-6-メトキシ-7-キノリル〕オキシ）メチル〕-1-ピペリジんカルボキシレートを得た。次に、tert-ブチル 2-〔（〔4-〔3-クロロ-4-（〔〔3,3-ジメチルブチル）アミノ〕カルボニル〕アミノ）フェノキシ〕-6-メトキシ-7-キノリル〕オキシ）メチル〕-1-ピペリジんカルボキシレートに25%トリフルオロメチル酢酸を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を溜去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、クロロホルム/メタノールで展開し表題の化合物を得た。収率50%、694 mg。

質量分析値（ESI-MS, m/z）：556（M⁺+1）

化合物 61：1-（3,3-ジメチルブチル）-3-（2-フルオロ-4-〔6-メトキシ-7-〔2-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-イル）-エトキシ〕-キノリン-4-イルオキシ〕-フェニル）-ウレア

4-（3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-6-メトキシ-7-キノリノール（450 mg）（出発原料A）および製造例9で製造したN-（2-ヒドロキシエチル）-2,2,6,6-テトラヒドロピペリジン（500 mg）（出発原料B）をテトラヒドロフラン（40 ml）に溶解し、これにトリフェニルホスフィン（1.80 g）を加え、10分間室温にて攪拌した。これにジエチルアゾカルボキシレート（40%トルエン溶液、3.2 ml）を加え、室温にて20

時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール：酢酸エチル（1：99）の混合溶媒にて溶出し、4-（3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-6-メトキシ-7-〔2-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ〕キノリンを315mg、収率49%で得た。

4-（3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-6-メトキシ-7-〔2-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ〕キノリン（315mg）をメタノール（30ml）に溶解し、これに塩化アンモニウム（170mg）および亜鉛（820mg）を加えた後、5時間加熱還流した。セライトにてろ過したのち、得られるろ過液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル（3：1）の混合溶媒にて溶出し2-フルオロ-4-（〔6-メトキシ-7-〔2-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ〕-4-キノリル〕オキシ）アニリンを63mg、収率21%で得た。

2-フルオロ-4-（〔6-メトキシ-7-〔2-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジノ）エトキシ〕-4-キノリル〕オキシ）アニリン（63mg）を無水クロロホルム（15ml）に溶解し、これにトリエチルアミン（68mg）およびトリフォスゲン（40mg）を加えた後、室温にて30分攪拌した。これに3，3-ジメチルブチルアミン（41mg）（出発原料C）を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理した後クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られる残留物を中性アルミナ（グレードIII）クロマトグラフィーにて精製し、メタノール：クロロホルム（0.5：99.5）の混合溶媒にて溶出し表題の化合物70mg、収率90%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.88 (s, 9H), 1.12 (s, 12H), 1.32-1.52 (m, 8H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00-

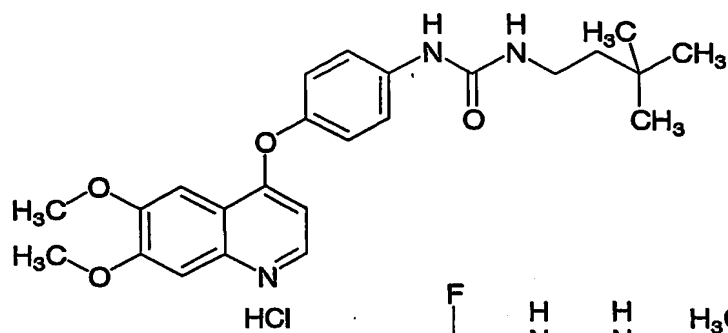
4. 17 (m, 2H) , 5. 03-5. 06 (m, 1H) , 6. 39 (d, J=5. 4Hz, 1H) , 6. 77-6. 93 (m, 3H) , 7. 36 (s, 1H) , 7. 42 (s, 1H) , 8. 11 (t, J=9. 0Hz, 1H) , 8. 41 (d, J=5. 4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 595 (M⁺+1)

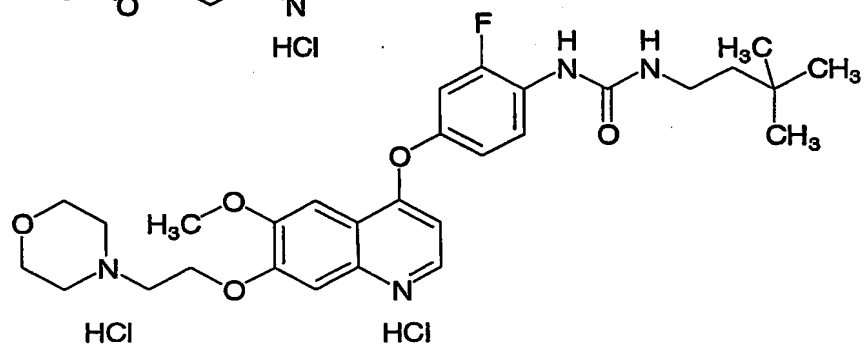
化合物1、化合物41、化合物43、化合物50、および化合物61の化学構造は下記に示される通りである。

50

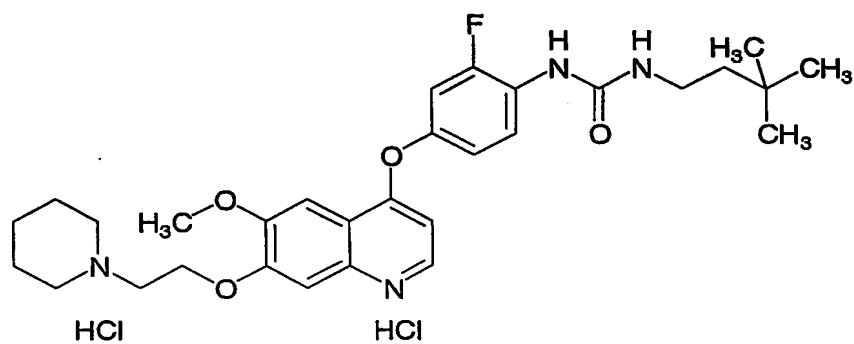
化合物1



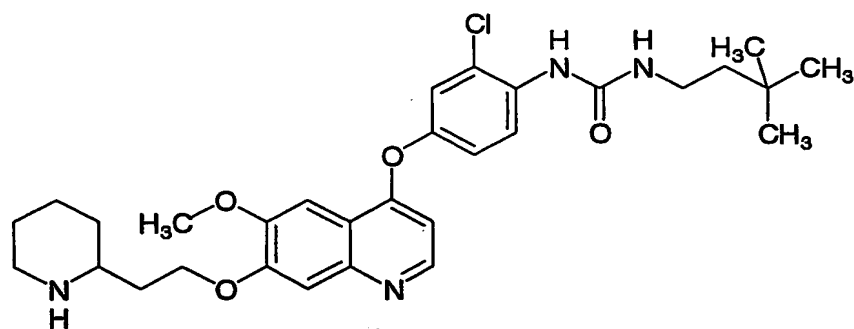
化合物41



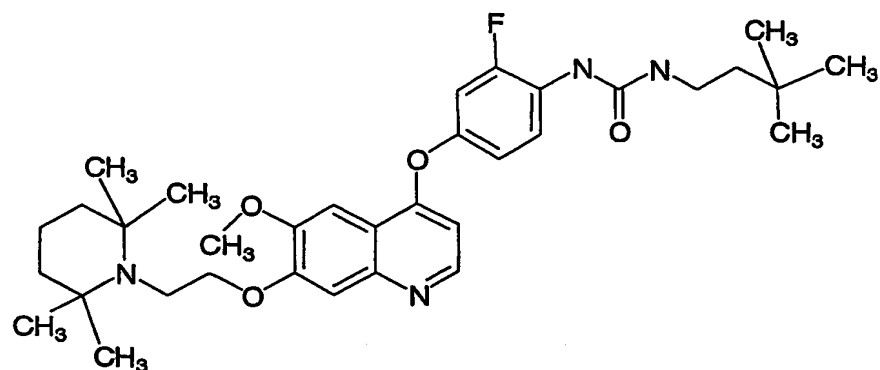
化合物43



化合物50



化合物61



下記化合物を、上記化合物の合成例に従って合成した。

化合物番号

化合物名

- | | |
|----|---|
| 2 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 3 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 4 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 5 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 6 | 1-[3,5-ジクロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 7 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 8 | 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア |
| 9 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩 |
| 10 | 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩 |

- 1 1 1-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア
- 1 2 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-ウレア塩酸塩
- 1 3 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-ウレア
- 1 4 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-ウレア
- 1 5 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-ウレア
- 1 6 1-(2-シクロヘキシルエチル)-3-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-ウレア
- 1 7 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(2-シクロヘキシルエチル)-ウレア
- 1 8 1-(2-シクロペンチルエチル)-3-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-ウレア
- 1 9 1-ブチル3-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア
- 2 0 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-イソプロピル-ウレア
- 2 1 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-

- フェニル] - 3 - プロピル - ウレア
- 2 2 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - ヘキシル - ウレア
- 2 3 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - ベンチル - ウレア
- 2 4 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - プロピル) - ウレア
- 2 5 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ウレア
- 2 6 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア
- 2 7 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - メチル - ウレア
- 2 8 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - エチル - ウレア
- 2 9 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (3 - メチル - ブチル) - ウレア
- 3 0 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キ
ノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア
- 3 1 1 - (2 - シクロヘキシル - エチル) - 3 - [4 - (6, 7 - ジメ
トキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア
- 3 2 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ウレア
- 3 3 1 - (3 - シクロヘキシル - プロピル) - 3 - [4 - (6, 7 - ジ
メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア
- 3 4 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (4 - メチル - ベンチル) - ウレア
- 3 5 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
フェニル] - 3 - (4, 4 - ジメチル - ベンチル) - ウレア

- 3 6 1-[4-(6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 3 7 1-[2-ニトロ-4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 3 9 1-[4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 4 0 1-{4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア塩酸塩
- 4 2 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 4 4 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア
- 4 5 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 4 6 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 4 7 1-{2-クロロ-4-[7-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 4 8 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

- 4 9 1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア
- 5 1 1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア
- 5 2 1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア
- 5 3 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア
- 5 4 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア
- 5 5 1 - (3, 3 - ジメチル - シクロヘキシル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア
- 5 6 1 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3, 5 - トリメチル - シクロヘキシル) - ウレア
- 5 7 1 - {2 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3, 5 - トリメチル - シクロヘキシル) - ウレア
- 5 8 1 - (2 - シクロヘキシル - エチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア
- 5 9 1 - (2 - シクロペンチル - エチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) -

キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア

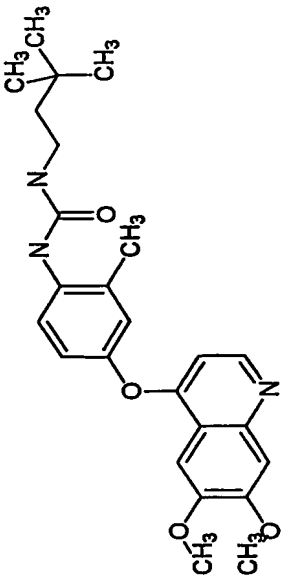
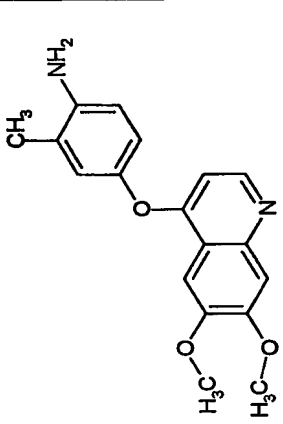
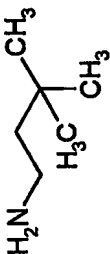
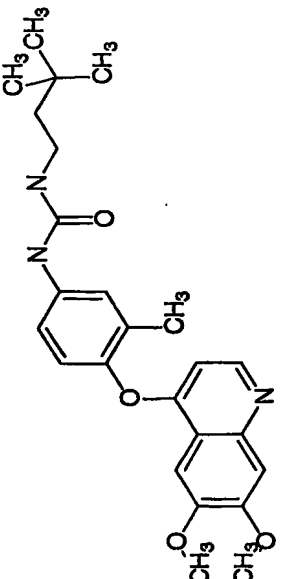
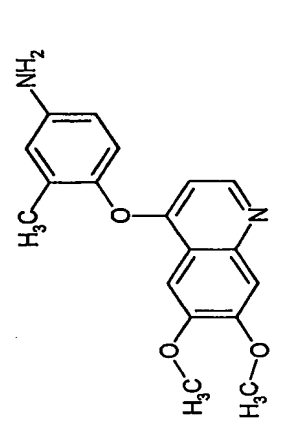
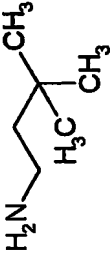
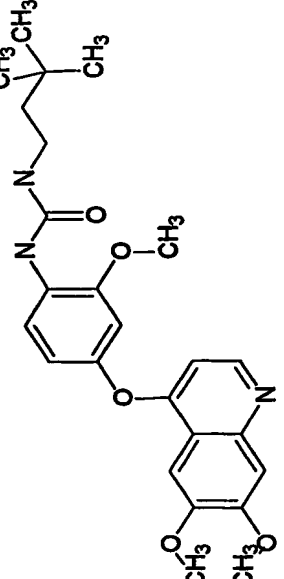
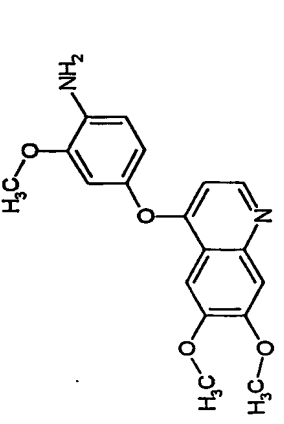
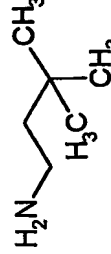
- 6 0 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 2-フルオロ-フェニル) -ウレア
- 6 2 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 3-フルオロ-フェニル) -ウレア
- 6 3 1 - {2-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} - 3 - (4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア
- 6 4 1 - (2-シクロヘキシル-エチル) - 3 - {2-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 6 5 1 - (2-シクロペンチル-エチル) - 3 - {2-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 6 6 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {4 - [6-メトキシ-7 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 6 7 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {2-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 6 8 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {4 - [7-メトキシ-6 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 6 9 1 - (3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) - 3 - {2-フルオロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-モルホリン-4-イル-エトキ

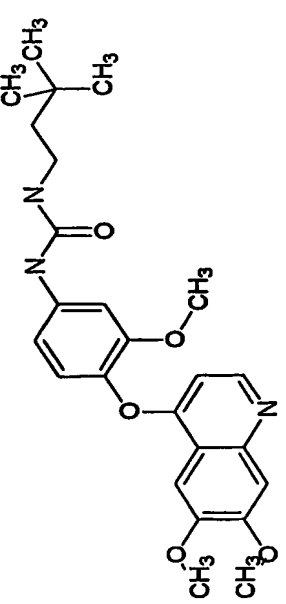
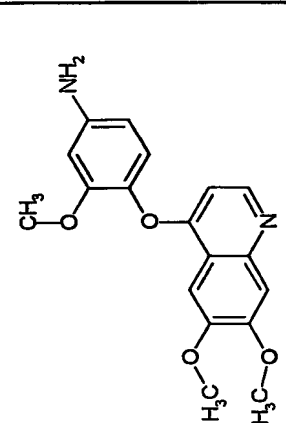
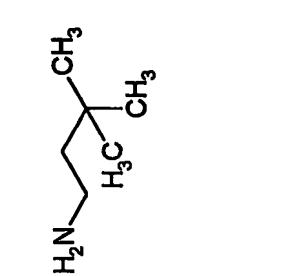
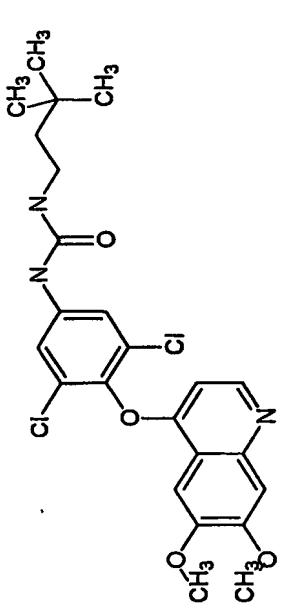
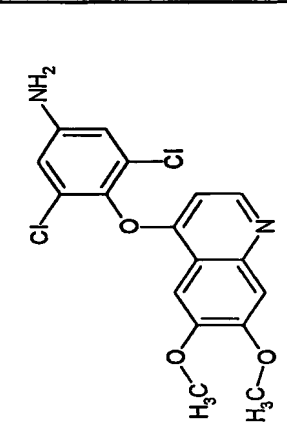
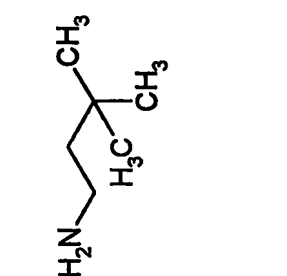
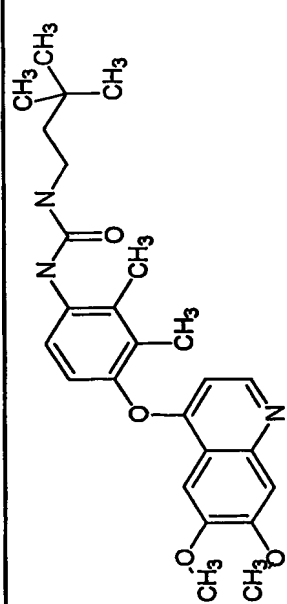
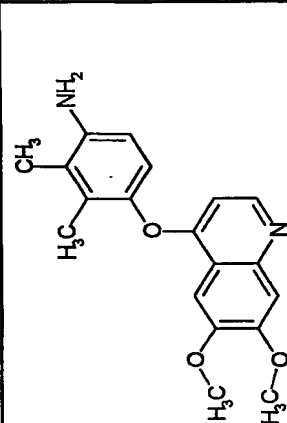
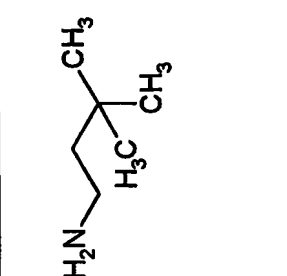
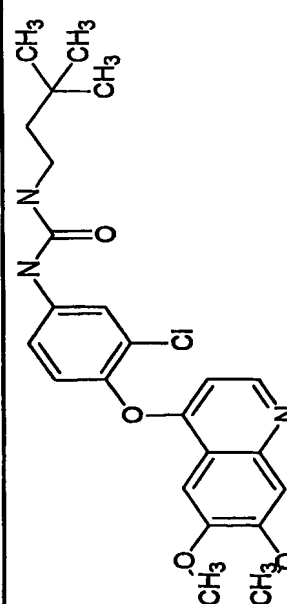
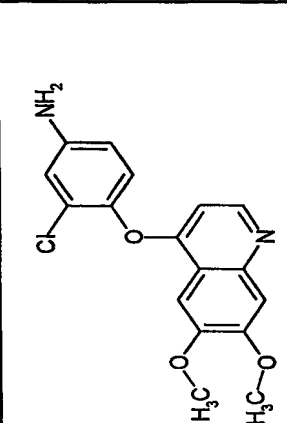
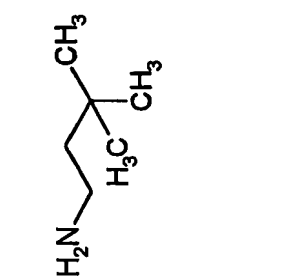
シ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア

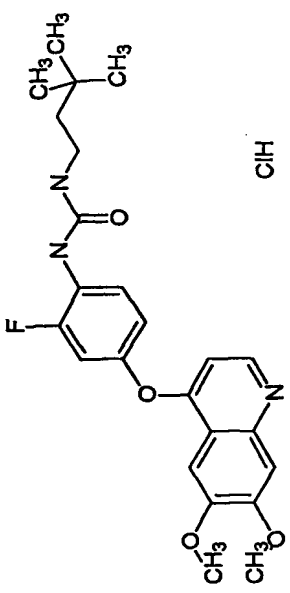
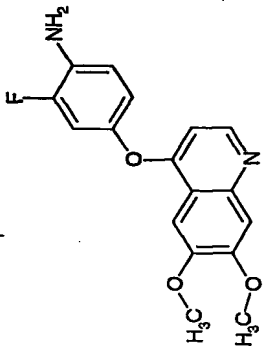
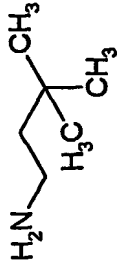
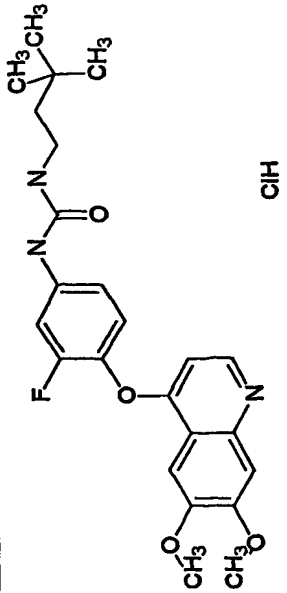
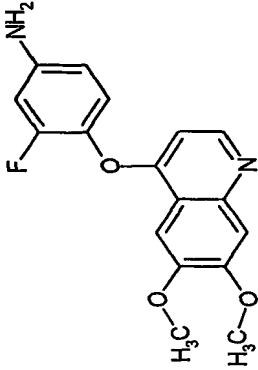
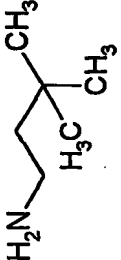
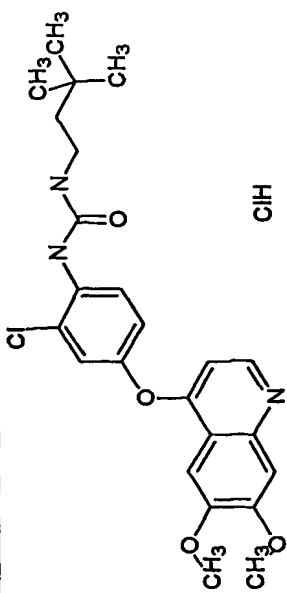
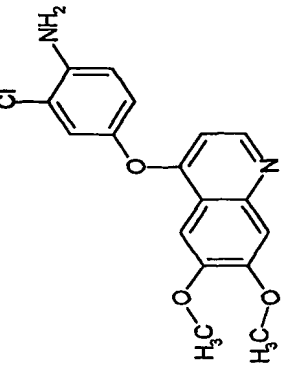
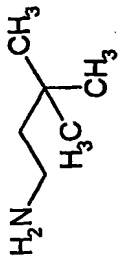
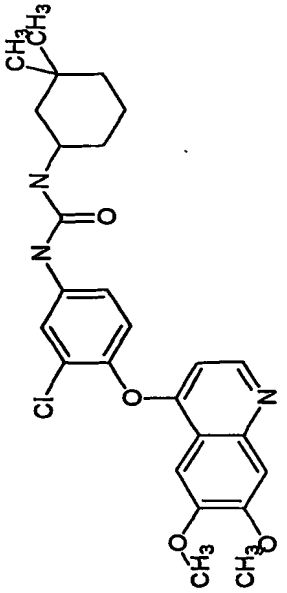
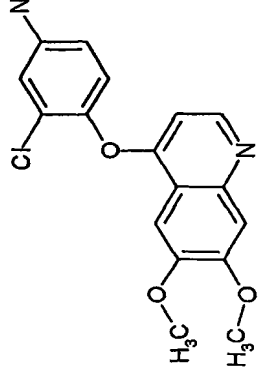
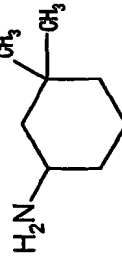
- 7 0 1 - (3-クロロ-4- {7- [2- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア
- 7 1 1 - (2-シクロヘプチル-エチル) -3- (4- {7- [2- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -2-フルオロ-フェニル) -ウレア
- 7 2 1 - (2-シクロヘキシル-エチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア
- 7 3 1 - {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3-メチル-ブチル) -ウレア
- 7 4 1 - {4- [7- (2-アゼパン-1-イル-エトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -2-クロロ-フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア
- 7 5 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロボキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア塩酸塩
- 7 6 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (2-フルオロ-4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロボキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア
- 7 7 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (3-クロロ-4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロボキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

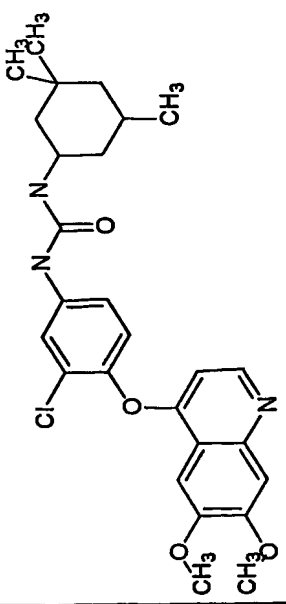
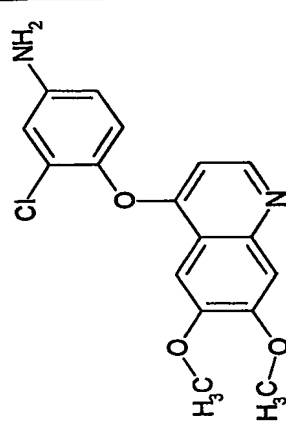
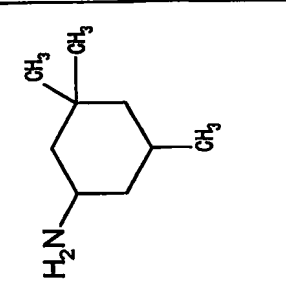
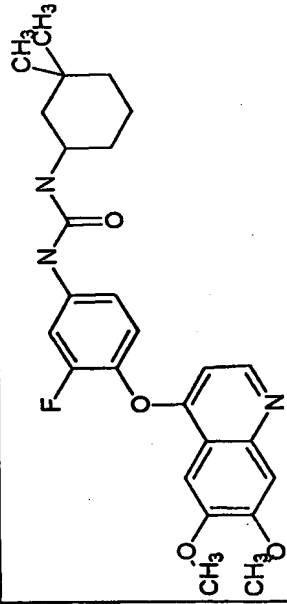
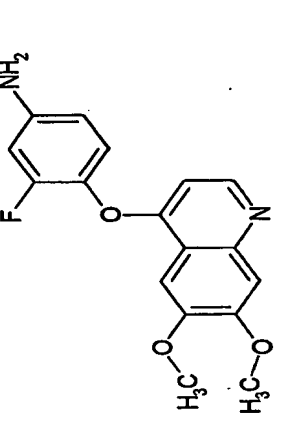
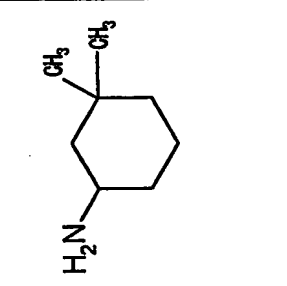
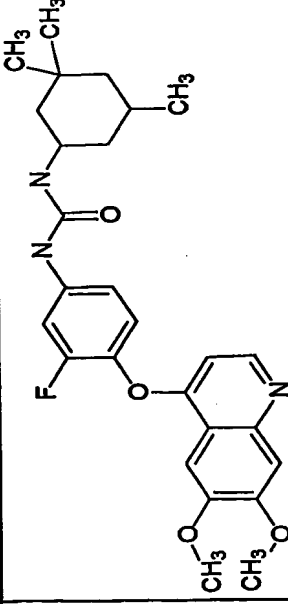
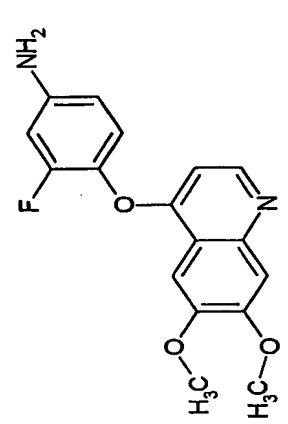
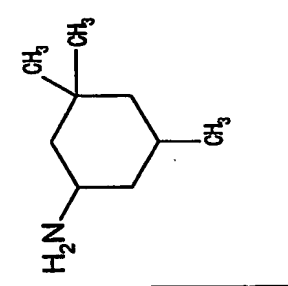
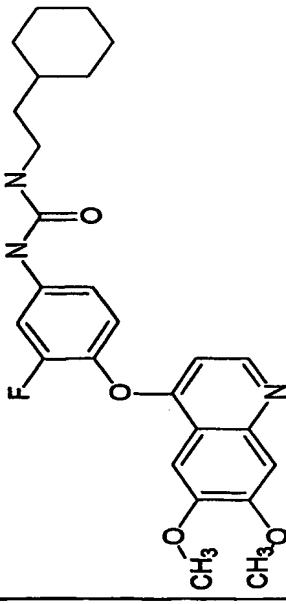
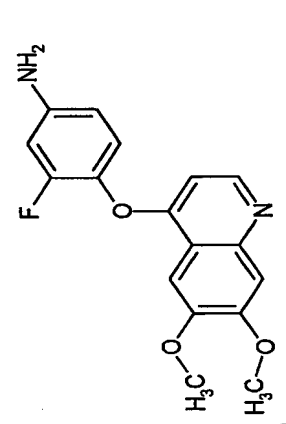
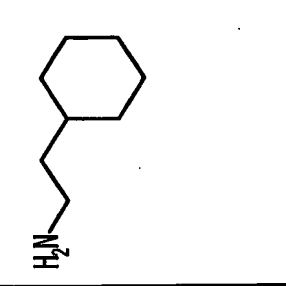
これらの化合物の化学構造、出発原料、合成方法、および物質を特定するデー

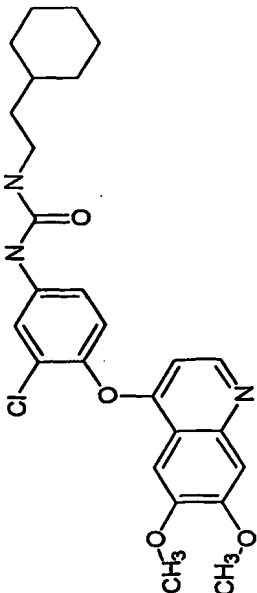
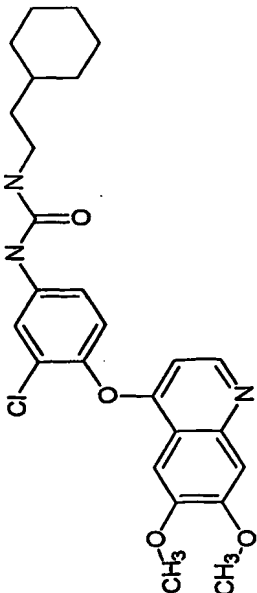
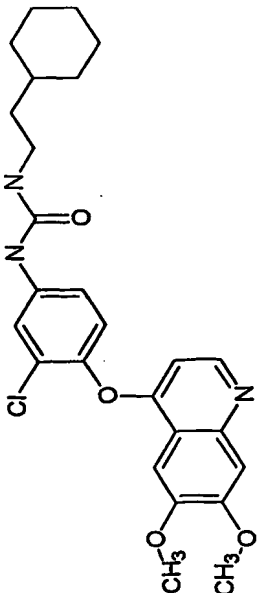
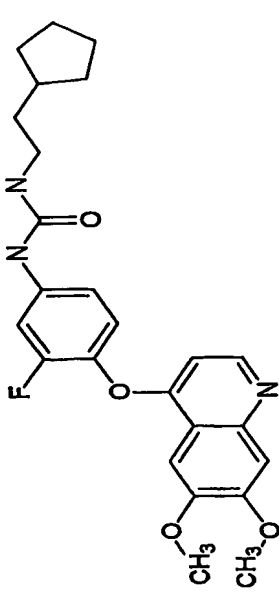
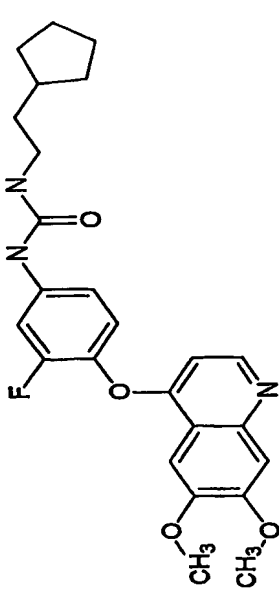
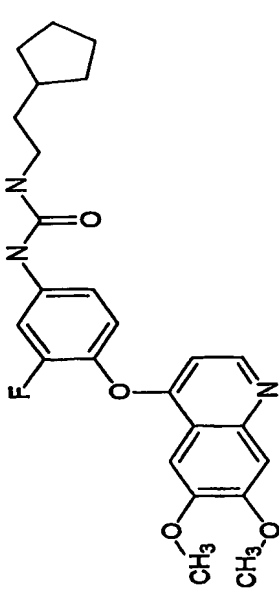
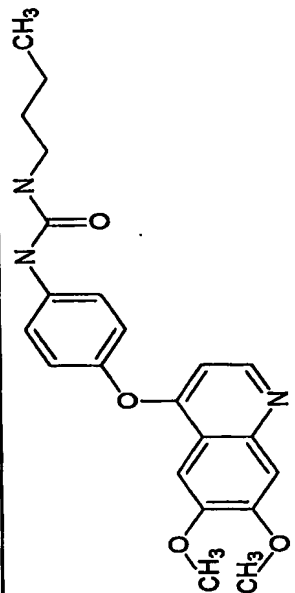
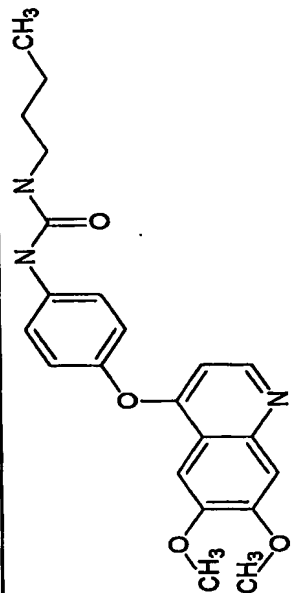
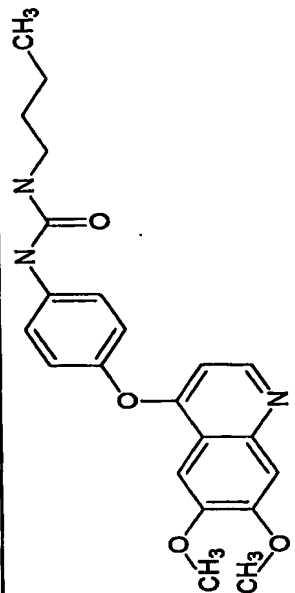
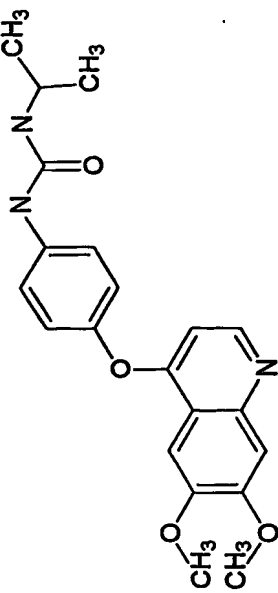
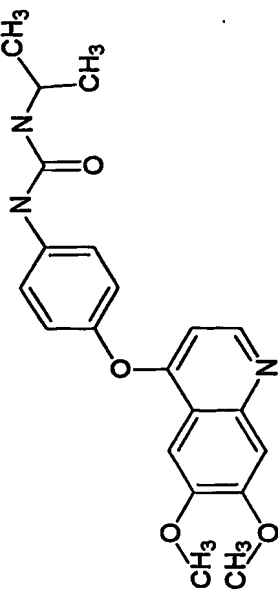
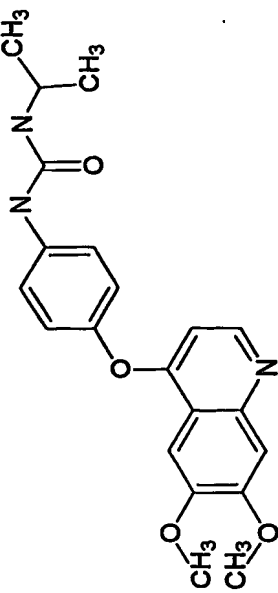
タを下記に示す。合成方法の欄に記載の数字は、記載された化合物番号の合成例に従って化合物が合成されたことを示す。

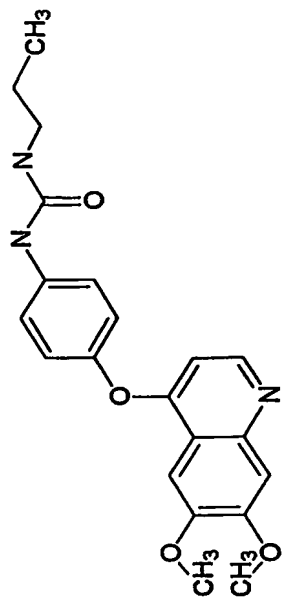
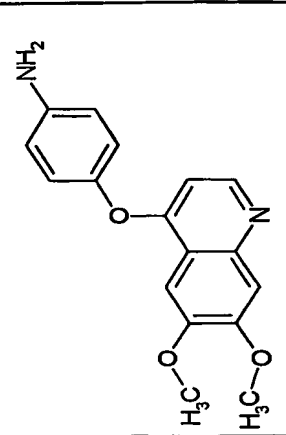
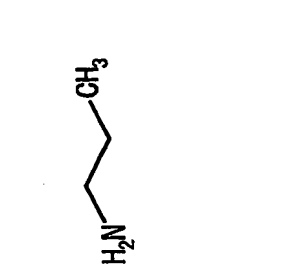
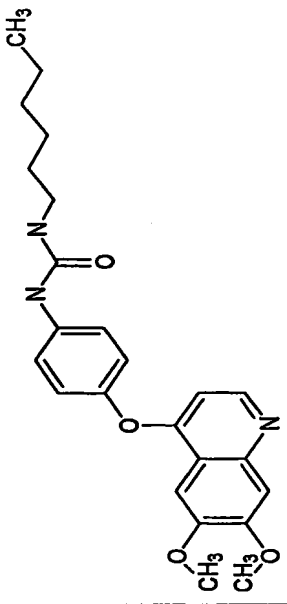
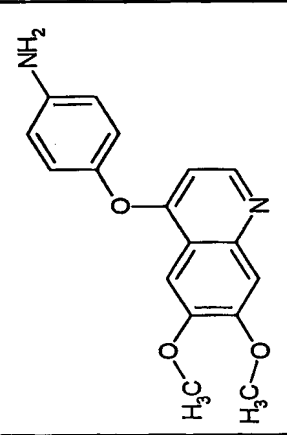
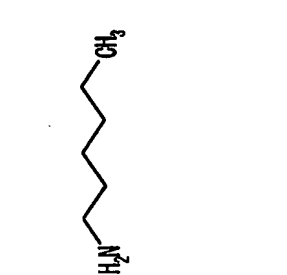
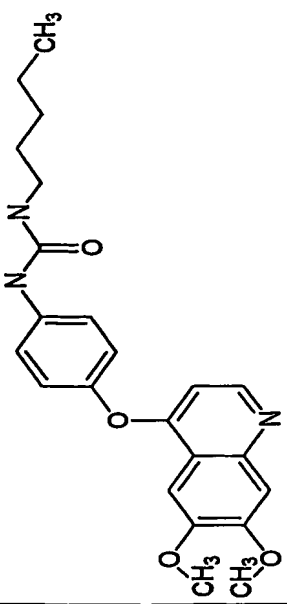
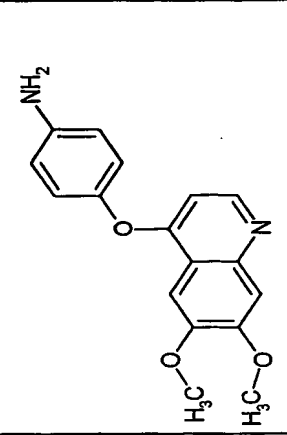
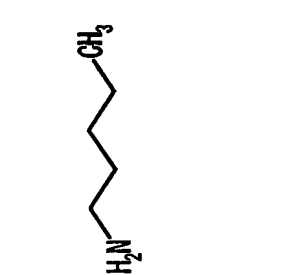
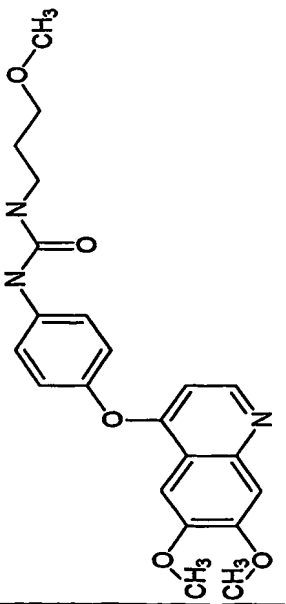
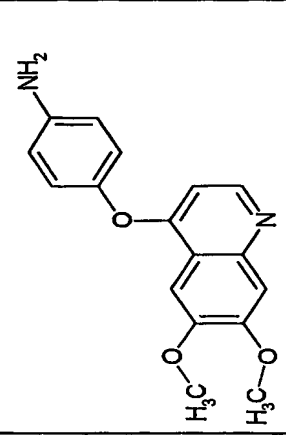
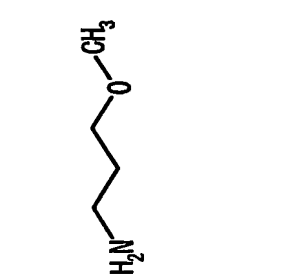
化合物 番号	化合物	出発原料A	出発原料B	合成 方法	質量分析
2				1	438[M+1]
3				1	438[M+1]
4				1	454[M+1]

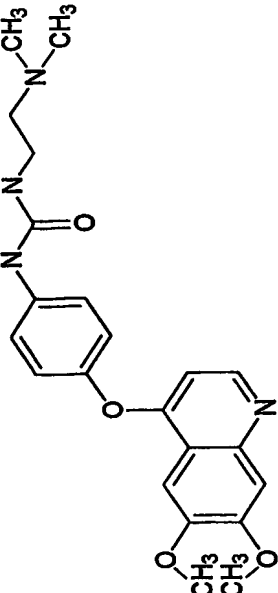
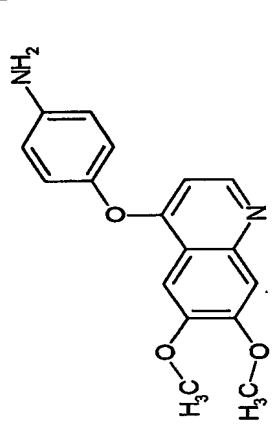
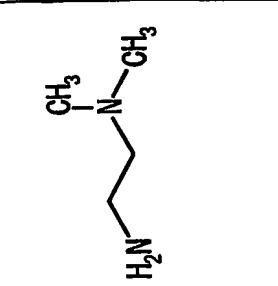
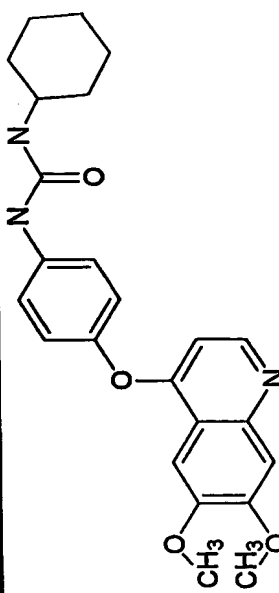
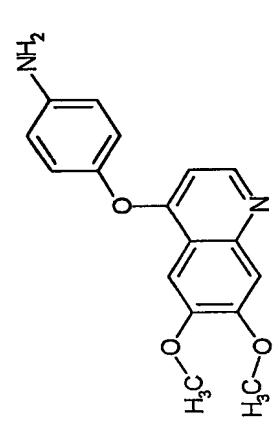
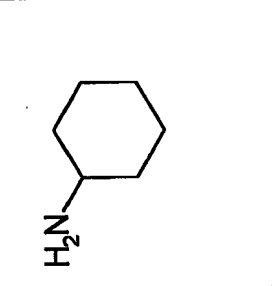
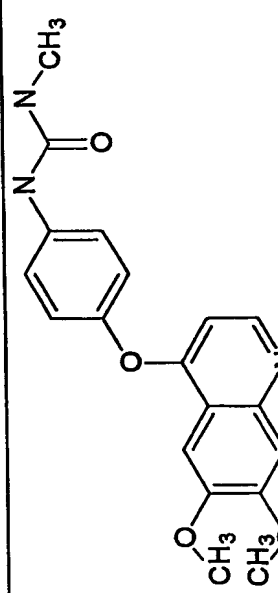
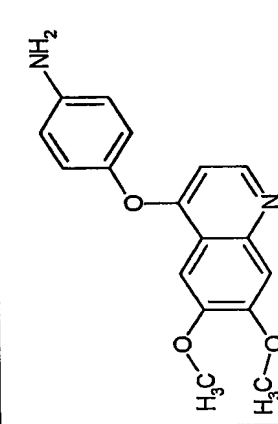
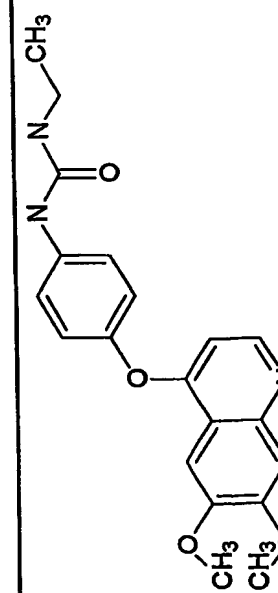
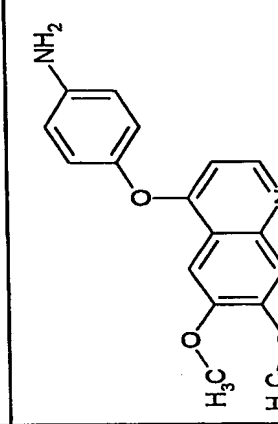
5				1	454[M+1]
6				1	492[M+1]
7				1	452[M+1]
8				1	458[M+1]

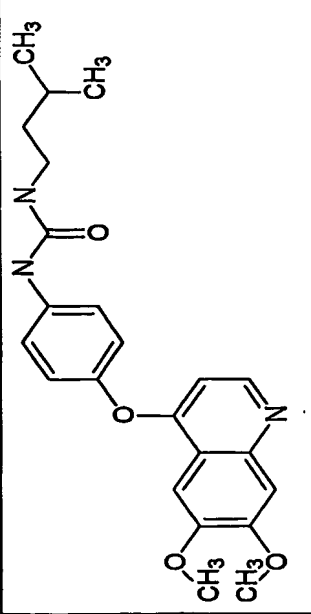
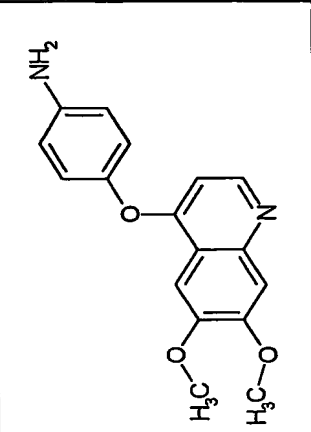
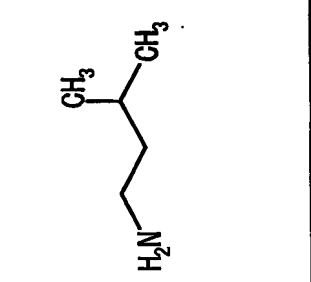
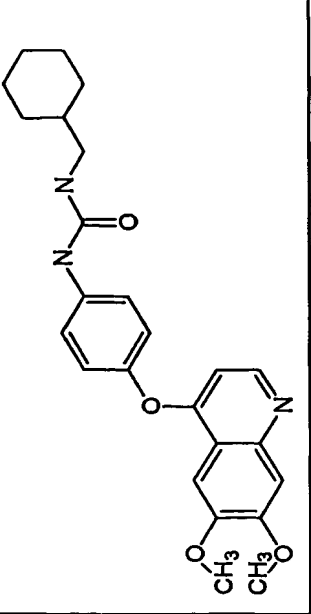
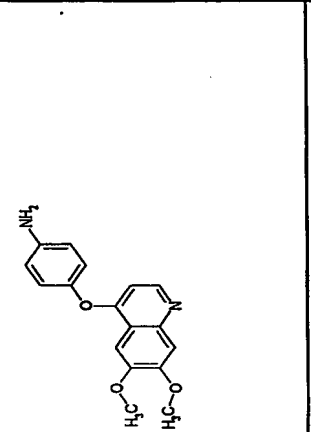
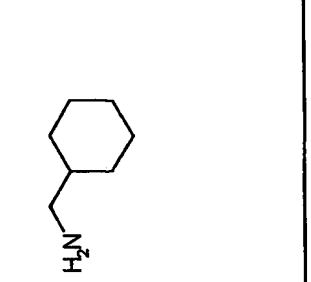
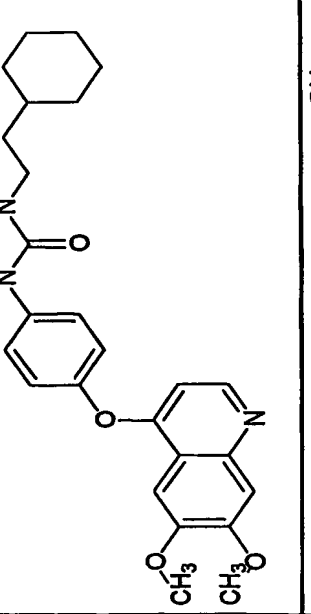
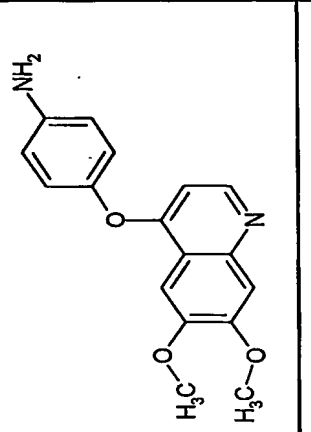
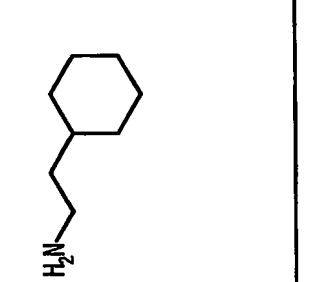
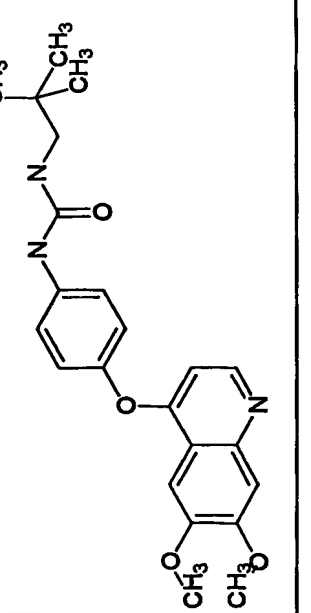
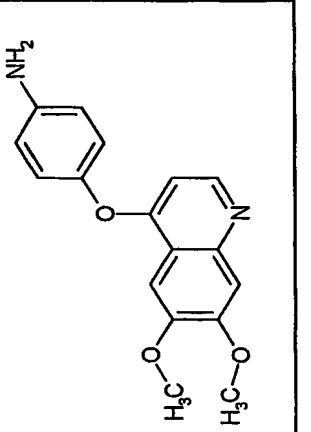
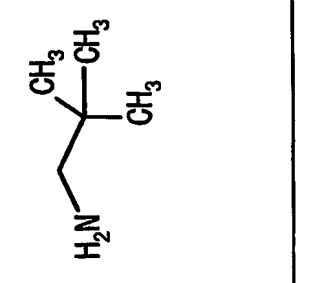
9	 ClH			1	
10	 ClH			1	
11	 ClH			1	458[M+1]
12	 ClH			1	482[M-1] 484[M+1]

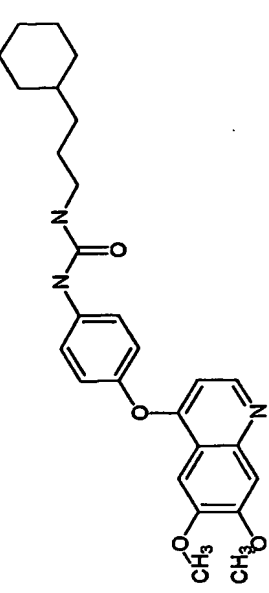
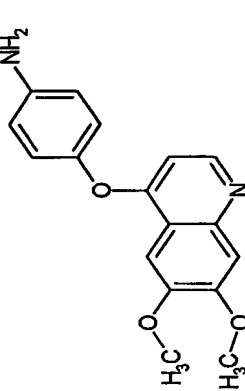
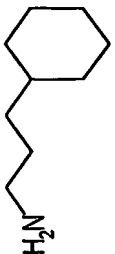
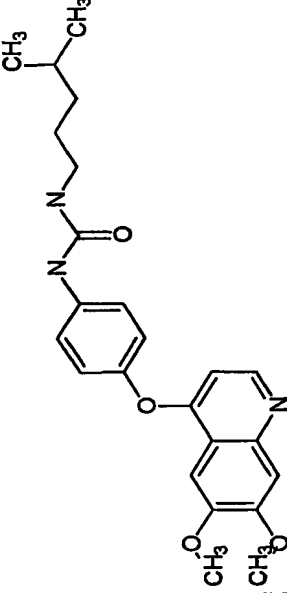
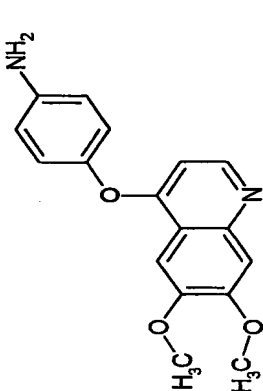
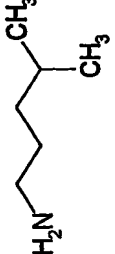
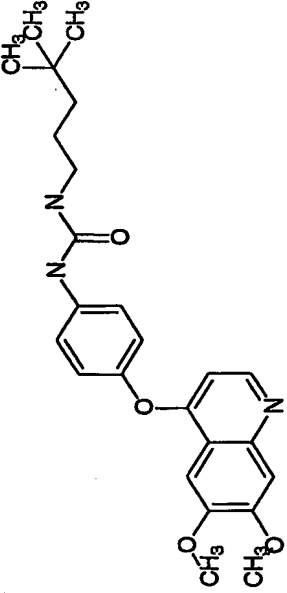
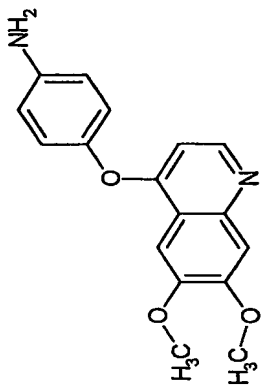
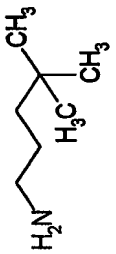
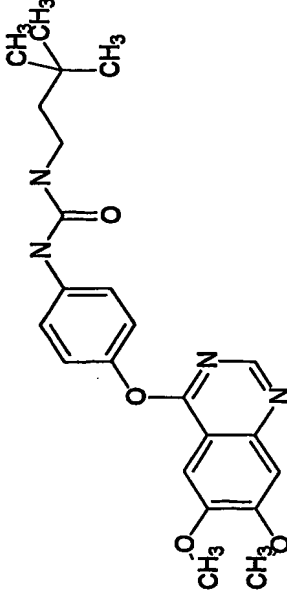
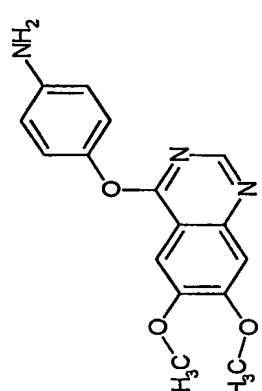
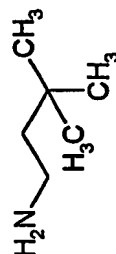
13				1	496[M-1] 498[M+1]
14				1	468[M+1] 466[M-1]
15				1	482[M+1] 480[M-1]
16				1	468[M+1]

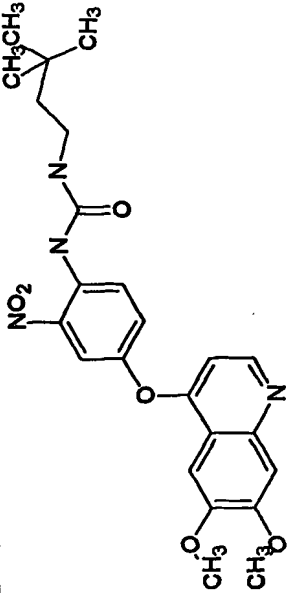
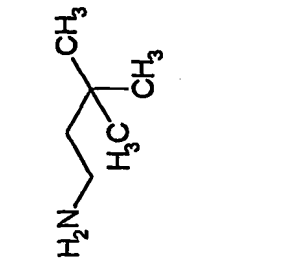
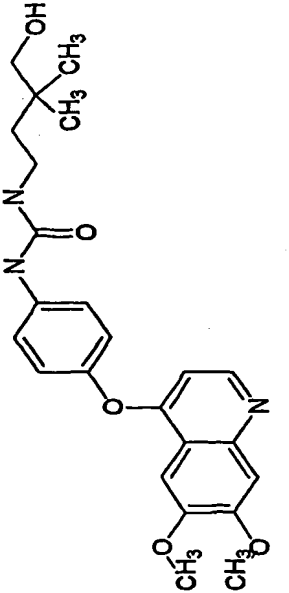
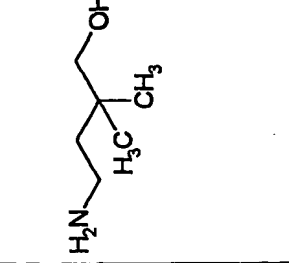
17				1	484[M+1]
18				1	454[M+1]
19				1	396[M+1]
20				1	382[M+1]

21				1	382[M+1]
22				1	424[M+1]
23				1	410[M+1]
24				1	412[M+1]

25				1	411[M+1]
26				1	422[M+1]
27			MeNH2 塩酸塩	1	354[M+1]
28			EtNH2 塩酸塩	1	368[M+1]

29				1	410[M+1]
30				1	436[M+1]
31				1	450[M+1]
32				1	410[M+1]

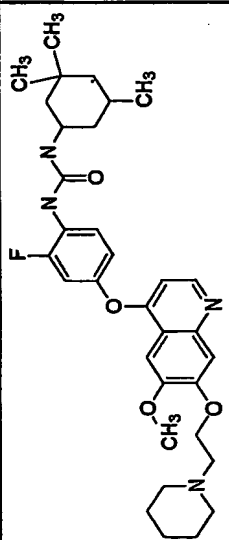
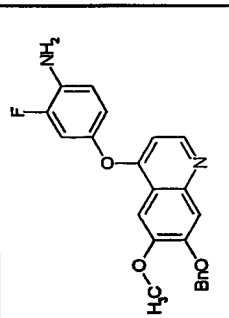
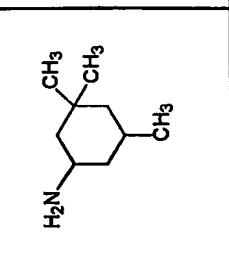
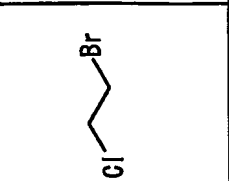
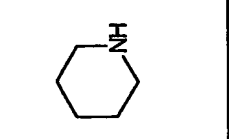
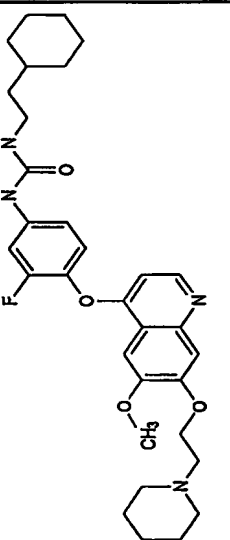
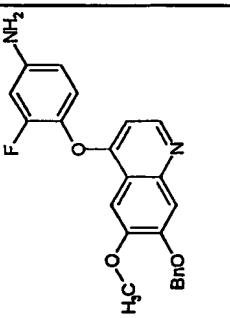
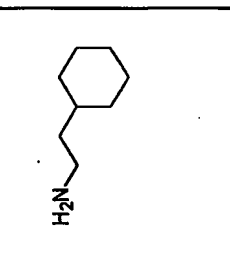
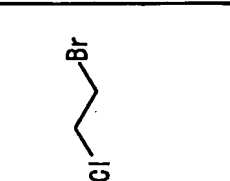
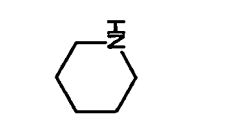
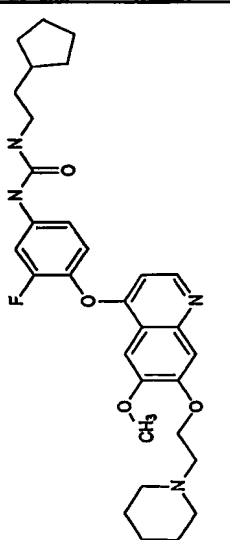
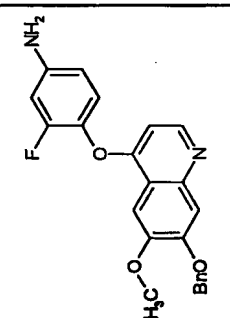
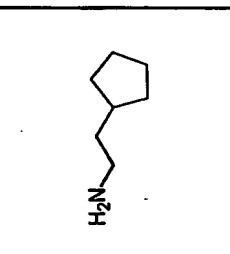
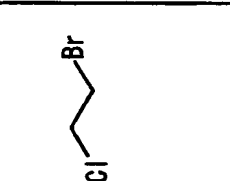
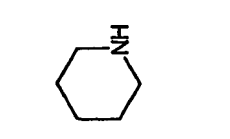
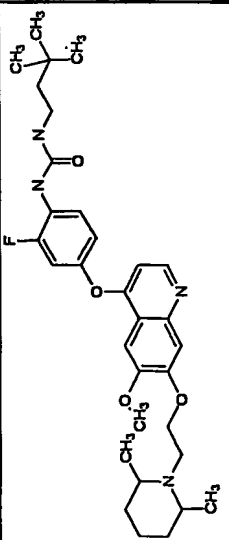
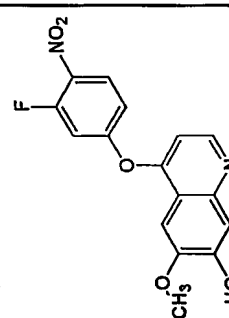
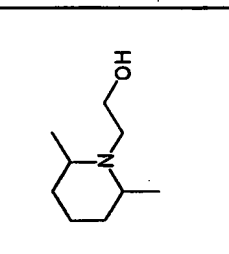
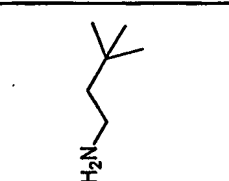
33				1	464[M+1]
34				1	424[M+1]
35				1	438[M+1]
36				1	425[M+1]

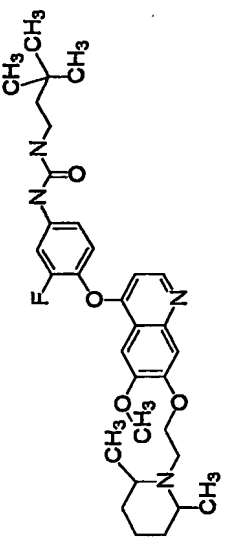
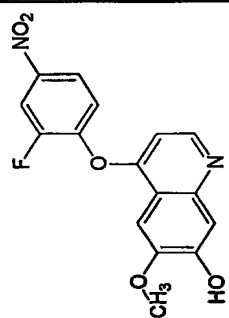
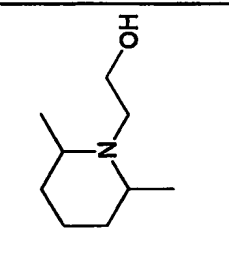
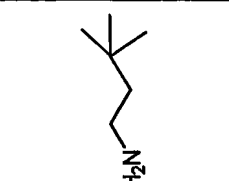
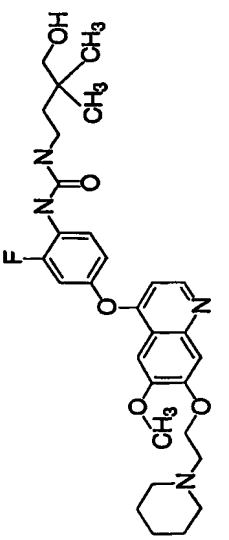
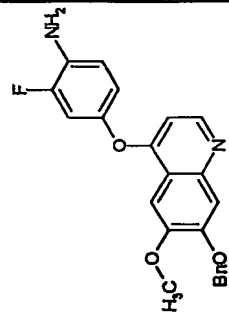
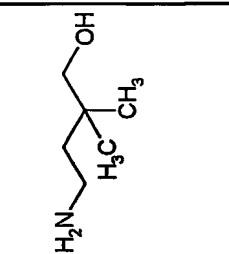
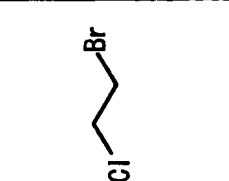
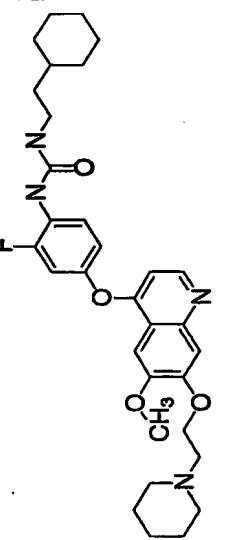
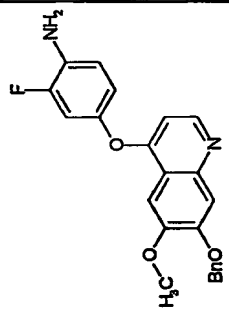
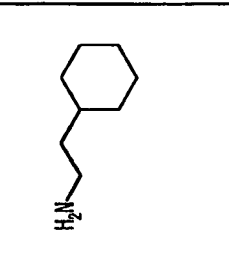
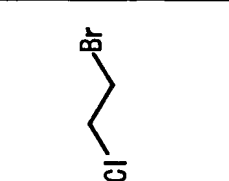
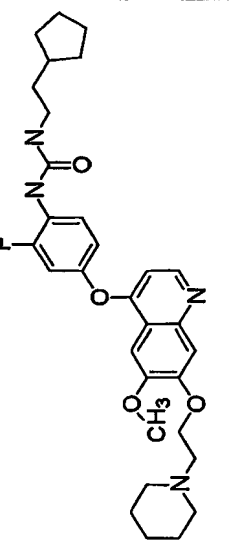
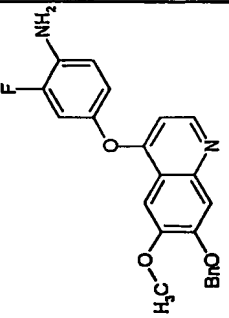
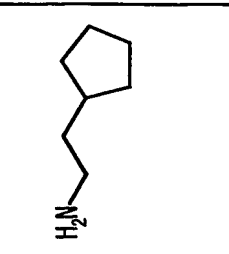
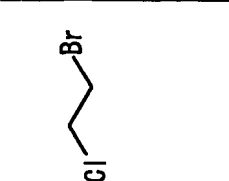
37			1	469[M+1]
39			1	440[M+1]

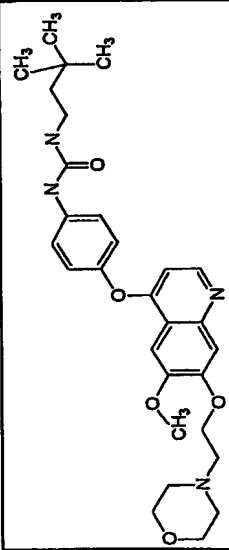
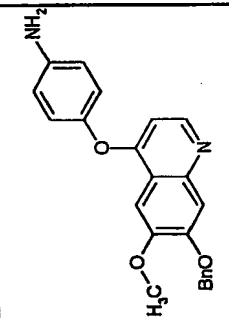
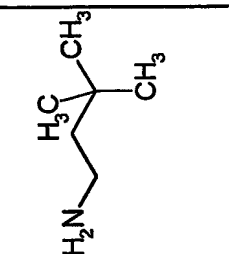
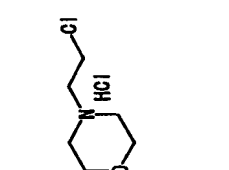
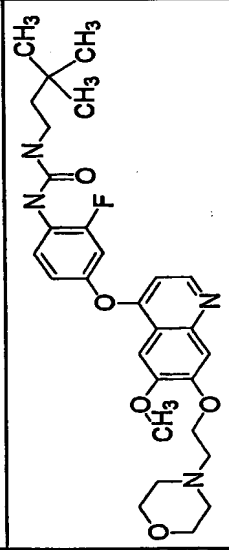
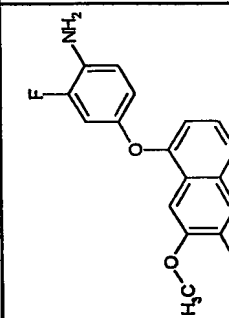
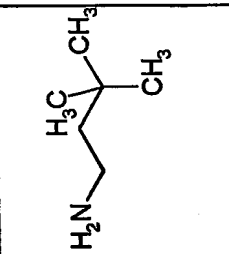
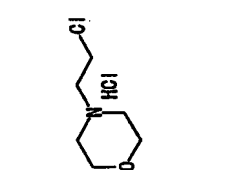
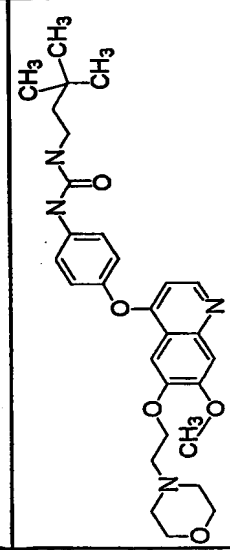
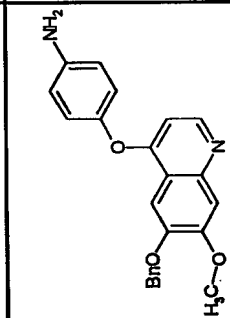
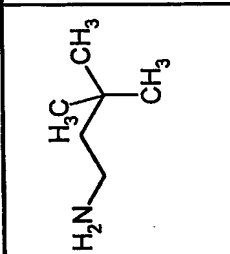
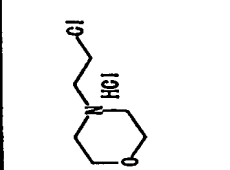
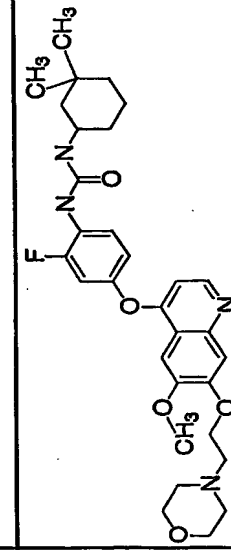
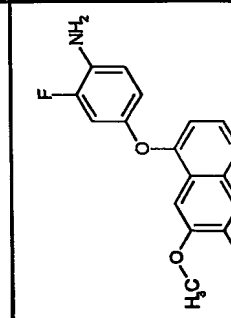
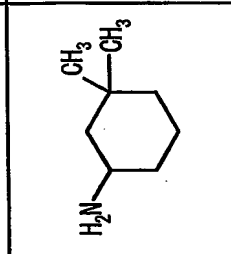
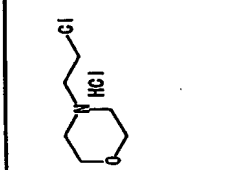
化合物番号	化合物	出発原料A	出発原料B	出発原料C	出発原料D	合成方法	質量分析
40						43	521[M+1]
42						43	555[M+1]
44						43	539[M+1]
45						43	555[M+1]

46					569[M+1]
47					557[M+1]
48					541[M+1]
49					555[M+1]
51					43

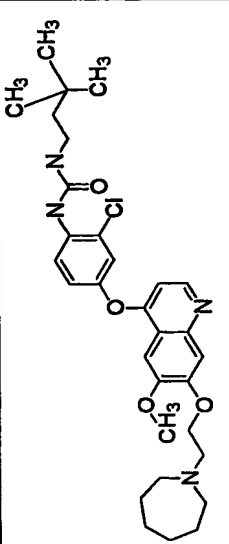
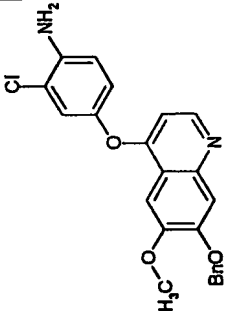
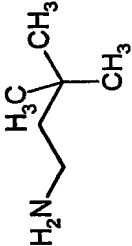


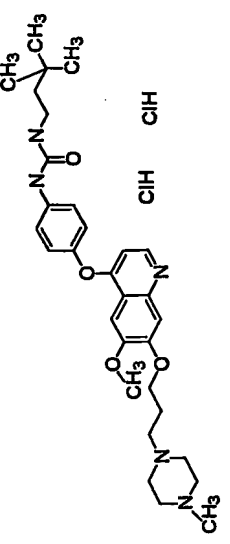
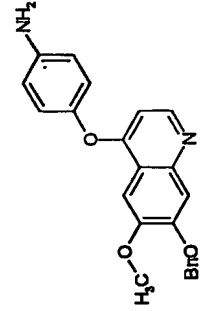
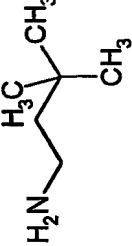

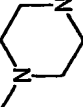
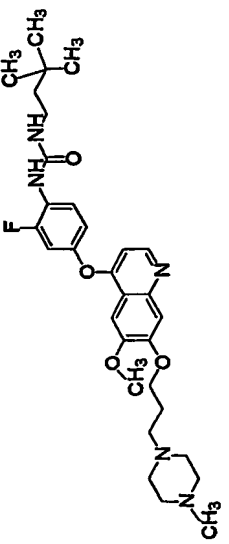
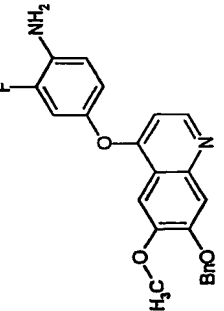
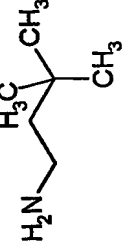

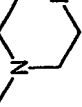
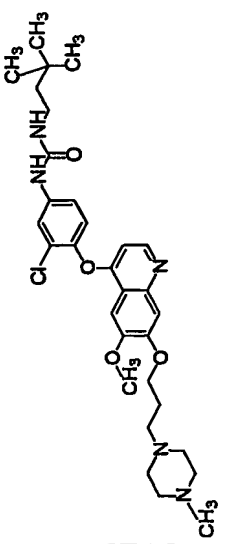
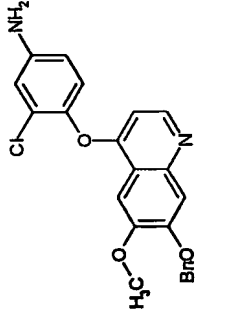
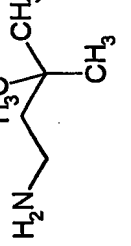

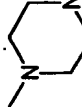
52						43	583[M+1]
53						43	547[M-1] 549[M+1]
54						43	563[M+1]
55						43	565[M+1]
56						43	579[M+1]

57						43	579[M+1]
58						43	565[M+1]
59						43	551[M+1]
60						61	567[M+1]

62					61	567[M+1]
63					61	555[M+1]
64					43	565[M+1]
65					43	551[M+1]

66						41	523[M+1]
67						41	541[M+1]
68						41	523[M+1]
69						41	565[M-1]

70						43	607[M+Na]
71						43	609[M+1]
72						41	567[M+1]
73						41	527[M+1]

74						43	569[M+1]
75						43	550[M+1]
76						43	568[M+1]
77						43	584[M+1]

化合物 9 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -2-フルオロ-フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.74 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.17 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 10 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロ-フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.92 (s, 9H), 1.41-1.45 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.36 (br, 1H), 6.39 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 11 : 1- [2-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.45-1.50 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.61 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (br, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.29 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 458 (M^++1)

化合物 12 : 1- [3-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) -ウレア

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.85 (s, 3H), 0.8

9 (s、3H)、0.80-2.00 (m、8H)、3.68-3.82 (m、1H)、3.96 (s、3H)、3.98 (s、3H)、5.00 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.22 (d、J=5.4 Hz、1H)、7.05 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.23 (dd、J=2.4、8.8 Hz、1H)、7.34 (s、1H)、7.38 (s、1H)、7.53 (s、1H)、7.57 (d、J=2.7 Hz、1H)、8.37 (d、J=5.4 Hz、1H)

ESI-MS: m/z = 484 (M+1)、482 (M-1)

化合物13: 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)-ウレア

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (d、J=6.6 Hz、3H)、0.93 (s、3H)、0.97 (s、3H)、0.53-2.20 (m、7H)、3.80-3.92 (m、1H)、4.04 (s、3H)、4.05 (s、3H)、4.86 (d、J=8.1 Hz、1H)、6.30 (d、J=5.4 Hz、1H)、7.11 (s、1H)、7.13 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.30 (dd、J=2.4、8.8 Hz、1H)、7.41 (s、1H)、7.60 (s、1H)、7.64 (d、J=2.7 Hz、1H)、8.45 (d、J=5.4 Hz、1H)

ESI-MS: m/z = 498 (M+1)、496 (M-1)

化合物14: 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-ウレア

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.84 (s、3H)、0.88 (s、3H)、0.78-2.20 (m、8H)、3.64-3.82 (m、1H)、3.96 (s、3H)、3.97 (s、3H)、5.10 (d、J=7.8 Hz、1H)、6.32 (d、J=5.4 Hz、1H)、6.98-7.08 (m、2H)、7.33 (s、1H)、7.43 (dd、J=2.1、12.6 Hz、1H)、7.51 (s、1H)、7.61 (s、1H)、8.38 (d、J=5.4 Hz、1H)

ESI-MS: $m/z = 468$ ($M+1$)、 466 ($M-1$)

化合物15: 1-[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-(3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル)-ウレア

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、0.89 (s, 3H)、0.93 (s, 3H)、0.52-2.20 (m, 7H)、3.84-3.92 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、4.02 (s, 3H)、5.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、6.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)、7.03-7.10 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.48 (dd, $J=2.4, 12.7$ Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

ESI-MS: $m/z = 482$ ($M+1$)、 480 ($M-1$)

化合物40: 1-{4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3, 3-ジメチルブチル)-ウレア塩酸塩

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.48-2.02 (m, 8H), 3.19 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 6.94 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.70 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 521 (M^++1)

化合物42: 1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3, 3-ジメチルブチル)-ウレア

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.42-1.54 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.93 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.7

4 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.1$ Hz, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 555 (M^++1)

化合物44 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (s, 9H), 1.41-1.51 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 4H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.21-5.26 (m, 1H), 6.36 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

化合物51 : 1-(2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.94 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.23-1.26 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.95 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.01-3.04 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 5.09 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

化合物53: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(4-{7-[2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.90 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.94-1.10 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 3H), 3.04-3.16 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.39-4.45 (m, 2H), 4.93 (br, 1H), 6.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 549 ($M+1$), 547 ($M-1$)

化合物60: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(4-{7-[2-(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 0.92 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.19-1.75 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 2H), 3.17-3.31 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.16-4.19 (m, 2H), 5.07-5.09 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.18 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 567 (M^++1)

化合物62: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(4-{7-[2-(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 0.90 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.27-1.67 (m, 8H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.24-3.29

(m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02–4.18 (m, 2H), 5.15–5.18 (m, 1H), 6.36 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H), 8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 567 (M^++1)

化合物 66: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0.85 (s, 9H), 1.32–1.38 (m, 2H), 2.54–2.57 (m, 4H), 2.85–2.88 (m, 2H), 3.17–3.23 (m, 2H), 3.64–3.69 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.23–4.26 (m, 2H), 5.36–5.38 (m, 1H), 6.34 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 8.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 523 (M^++1)

化合物 68: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{4-[7-メトキシ-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (s, 9H), 1.43–1.48 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 4H), 2.96 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.26–3.33 (m, 2H), 3.73–3.77 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.91–4.96 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.08 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.42–7.47 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 523 ($M+1$)

化合物 69 : 1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95-1.12 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 4H), 2.95 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.70-3.88 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.6, 11.5\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.20 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 565 ($M-1$)

化合物 70 : 1-(3-クロロ-4-{7-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.82 (br, 1H), 6.30 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.14 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 607 ($M+\text{Na}$)⁺

化合物 76 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.84 (br, 4H), 2.01-2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.48-2.70 (m, 6H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.17 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 568 ($M+1$)⁺

化合物 77 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.78 (br, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.72 (m, 6H), 3.26-3.35 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.77-4.85 (m, 1H), 6.30 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.15 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 584 (M)⁺

薬理試験例 1 : ELISA法を用いるFLT3自己リン酸化阻害活性の測定

ヒト白血病細胞であるMV4-11 (ATCC number : CRL-9591) を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むIMDM 培地 (SIGMA社より購入) で50~90%コンフルエントとなるま

で培養した。ハーベストした細胞を0.1%ウシ胎仔血清を含むIMDM培地で96ウェルマルチスクリーンプレートに 5.0×10^5 個/wellとなるように播種し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37°Cで1時間培養した。培地を除去しリン酸緩衝生理食塩水でWash後、可溶化緩衝液(20mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.2% Triton X-100、10%グリセロール、5mM オルトバナジル酸ナトリウム、5mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)を60 μ l添加し、4°Cで2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

ELISA用マイクロプレート(Maxisorp; NUNC社より購入)に5 μ g/mlの抗phospho-tyrosine抗体(PY20; Transduction Laboratories社より購入)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)を50 μ l加えて、4°Cで1晩静置し固相化した。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を250 μ l添加し室温で3時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4°Cで1晩静置した。洗浄後、抗FLT3抗体(FLt3/Flk2 (C-20) Santa Cruz Biotechnology社より購入)を室温2時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギIg抗体(アマシャム社より購入)を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質(住友ベークライト社より購入)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を100%のFLT3リン酸化活性、大過剰のポジティブコントロール(化合物1、10 μ M)を添加した場合の吸光度を0%のFLT3リン酸化活性として各ウェルのFLT3リン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるFLT3リン酸化阻害活性を求め、被験物質のFLT3リン酸化50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した。表1に結果を示す。

表1

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
1	2
3	7

6	1 0 9
8	< 1
1 0	< 1
4 0	9 3
4 1	3 0 8
4 3	2 1 6
4 4	2 0 0

薬理試験例 2：細胞増殖抑制試験 (MV 4-11)

ヒト白血病細胞であるMV 4-11 (ATCC number: CRL-9591) を10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO社より購入) で96ウェル平底プレートに 3×10^3 となるように播種し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して5%炭酸ガスインキュベーター内において3日間培養した。3日後Cell Counting Kit (和光純薬工業より購入) 中のWST-1溶液を各ウェルに10 μ l 添加し呈色反応を行う。適当な発色を得られた後マイクロプレートリーダーにより測定波長450nm、参照波長650nmにて吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を100%の増殖率、細胞を播種しなかったウェルでの吸光度を0%の増殖率とし各ウェルの増殖率を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞の増殖率を求め、被験物質の細胞増殖率50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。結果は表2に示されるとおりであった。

表2

<u>化合物番号</u>	<u>MV 4-11</u>
1	< 1
2	395.0
3	2.0
4	889.0
5	23.0
6	8.0

7	5 5 8 . 0
8	1 . 0
9	8 . 0
1 0	< 1
1 1	3 0 0 . 0
1 2	5 . 0
1 3	1 8 . 0
1 4	2 . 0
1 5	1 1 . 0
1 6	4 . 0
1 7	1 7 . 0
1 8	1 . 0
1 9	6 . 0
2 0	3 1 . 0
2 1	3 1 . 0
2 2	4 . 0
2 3	2 . 0
2 4	1 8 . 0
2 5	6 6 . 0
2 6	1 2 . 0
2 7	3 2 . 0
2 8	1 9 . 0
2 9	1 . 0
3 0	4 . 0
3 1	2 . 0
3 2	2 0 1 . 0
3 3	8 . 0
3 4	< 1
3 5	< 1

3 6	< 1
3 7	4 7 . 0
3 9	< 1
4 0	1 . 0
4 1	2 5 . 0
4 2	2 3 5 . 0
4 3	1 2 . 0
4 4	2 . 0
4 5	1 1 8 . 0
4 6	1 4 5 . 0
4 7	5 1 . 0
4 8	2 1 7 . 0
4 9	2 0 7 . 0
5 0	2 2 4 . 0
5 1	2 1 1 . 0
5 2	1 8 4 . 0
5 3	4 . 0
5 4	3 . 0
5 5	6 . 0
5 6	1 4 . 0
5 7	1 9 . 0
5 8	4 . 0
5 9	2 . 0
6 0	3 3 . 0
6 1	5 7 . 0
6 2	4 . 0
6 3	1 0 . 0
6 4	1 3 . 0
6 5	4 . 0

6 6	< 1
6 7	2 . 0
6 8	< 1
6 9	2 . 0
7 0	2 . 0
7 1	1 5 . 0
7 2	3 . 0
7 3	6 . 0
7 4	2 5 5 . 0
7 5	< 1

薬理試験例 3 : M T T 法を用いる細胞増殖阻害活性の測定

ヒト白血病細胞株である M O L M 1 3 (株式会社林原生物化学研究所より分譲) を、それぞれ 5 %炭酸ガスインキュベーター内において、10 %ウシ胎仔血清を含む R P M I 培地 (旭テクノグラス社より購入) を用いて、最大細胞密度の 50 ~ 90 % となるまで培養した。それらの細胞を、10 %ウシ胎仔血清を含む R P M I 培地を用いて、96 ウェル平底プレートに 1 ウェルあたり 2×10^4 個となるように播種した。各ウェルの培地の液量は $100 \mu\text{l}$ とし、被験物質を 1 ml あたりそれぞれ 500 ng、100 ng、20 ng、4 ng の濃度となるように添加した。インキュベーター内において 72 時間培養したのち、培地に 5 mg / ml の M T T (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tetrazolium bromide) (S I G M A 社より購入) 溶液を $10 \mu\text{l}$ ずつ加え、4 時間反応させた。その後、0.04 規定塩酸イソプロパノール溶液を $100 \mu\text{l}$ 加えて、形成された M T T f o r m a z a n 結晶を完全に溶解した。溶解後、マイクロプレートリーダー (D I G I S C A N) を用いて、620 nm をレファレンス波長として 550 nm の吸光度を測定した (M T T 法は生細胞数を反映し、1 ウェル当たりの細胞数が $5 \times 10^5 \sim 2 \times 10^2$ 個の範囲では直線性があるとされている)。72 時間後の被験物質無添加時のウェルの吸光度から、無細胞の培地のみによる吸光度を減じた値を 100 % とし、化合物添加時の吸光度を % g r o w t h とし、表示した。被験物質の細胞増殖率 50 % 阻害濃度 (I C₅₀) を 3 ウェルから

得られた値の平均を用いて算出した。結果を表3に示す。

表3

<u>化合物番号</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
1	24.4
5	93.1
6	12.4
8	13.3
10	20.8
12	5.37
13	3.87
14	5.13
15	9.5
16	18.8
17	20.5
18	40.3
26	31.3
41	34.8
43	32.5
44	19.3
45	255
46	76.8
47	135
53	16.7
54	19.7
55	36.8
56	11.3
57	120
58	51.6
60	108

6 2	2 6 . 5
6 3	4 7 . 8
6 4	1 9 5
6 5	2 4 . 6
6 7	1 6 . 1
6 8	1 3 . 3
6 9	1 7 . 7
7 0	2 9 . 6
7 2	5 4 . 5
7 3	2 1 . 5

薬理試験例 4 : 細胞増殖抑制試験

M O L M - 1 3

ヒト白血病細胞である M O L M 1 3 (株式会社林原生物化学研究所より分譲) を 1 0 % ウシ胎仔血清を含む D M E M 培地 (G I B C O 社より購入) で 9 6 ウェル平底プレートに 3×10^3 となるように播種し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して 5 % 炭酸ガスインキュベーター内において 3 日間培養した。3 日後 C e l l C o u n t i n g K i t (和光純薬工業より購入) 中の W S T - 1 溶液を各ウェルに $10 \mu\text{l}$ 添加し呈色反応を行う。適当な発色が得られた後マイクロプレートリーダーにより測定波長 4 5 0 n m 、参照波長 6 5 0 n m にて吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を 1 0 0 % の増殖率、細胞を播種しなかったウェルでの吸光度を 0 % の増殖率とし各ウェルの増殖率を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞の増殖率を求め、被験物質の細胞増殖率 5 0 % 阻害濃度 (I C ₅₀) を算出した。結果は表 4 に示されるとおりであった。

表 4

<u>IC₅₀ (nM)</u>		<u>IC₅₀ (nM)</u>	
<u>化合物番号</u>	<u>MOLM13</u>	<u>化合物番号</u>	<u>MOLM13</u>
1	1. 0	40	2. 0
2	770. 0	41	75. 0
3	3. 0	42	273. 0
4	653. 0	43	22. 0
5	36. 0	44	3. 0
6	21. 0	45	140. 0
7	593. 0	46	123. 0
8	3. 0	47	60. 0
9	24. 0	38	222. 0
10	2. 0	49	224. 0
11	416. 0	50	243. 0
12	6. 0	51	216. 0
13	21. 0	52	188. 0
14	3. 0	53	13. 0
15	22. 0	54	10. 0
16	7. 0	55	25. 0
17	27. 0	56	26. 0
18	2. 0	57	29. 0
19	10. 0	58	17. 0
20	39. 0	59	4. 0
21	22. 0	60	59. 0
22	7. 0	61	138. 0
23	4. 0	62	7. 0
24	24. 0	63	22. 0
25	258. 0	64	19. 0
26	18. 0	65	9. 0

27	45.0	66	<1
28	26.0	67	4.0
29	3.0	68	1.0
30	8.0	69	8.0
31	2.0	70	3.0
32	314.0	71	27.0
33	4.0	72	8.0
34	2.0	73	20.0
35	3.0	74	244.0
36	2.0	75	<1
37	38.0		
39	3.0		

薬理試験例5：ヒト白血病細胞（MOLM13）に対する腫瘍増殖抑制作用

ヒト白血病細胞MOLM13（株式会社林原生物化学研究所より分譲）をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍体積が100mm³程度となった時点で、各群の腫瘍体積平均が均一となるように1群4匹づつに群分けし、0.5%メチルセルロースに懸濁または溶解した被験物質を体重10gあたり0.1mlの用量で1日1回9日間経口投与した。対照群には担体のみを投与した。

投与開始日（day1）の腫瘍体積を1としたときの対照群のdayXにおける腫瘍体積をCX、

被験物質投与群のdayXにおける腫瘍体積をTXとし、

$$\text{腫瘍増殖抑制率 (TGIR)} = (1 - TX/CX) \times 100$$

を求めた。結果は表5に示されるとおりであった。

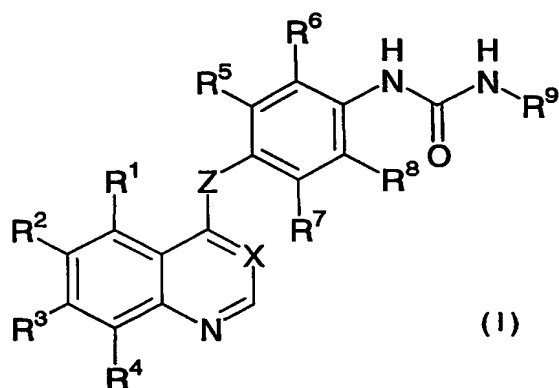
表5

化合物番号	投与量	TGIR (%) (測定日)
1	50 mg/kg	53.8% (11日目)
10	50 mg/kg	84.8% (10日目)
12	50 mg/kg	93.7% (10日目)

1 3	5 0	mg/kg	8 4 . 8 %	(1 0 日 目)
1 4	5 0	mg/kg	9 6 . 1 %	(1 0 日 目)
1 5	5 0	mg/kg	8 9 . 4 %	(1 0 日 目)
4 3	5 0	mg/kg	9 8 . 1 %	(1 0 日 目)
4 4	2 5	mg/kg	9 9 . 8 %	(9 日 目)
4 4	1 2 . 5	mg/kg	9 9 . 6 %	(9 日 目)
7 5	5 0	mg/kg	9 4 . 1 %	(9 日 目)
7 6	5 0	mg/kg	3 4 . 3 %	(9 日 目)
7 7	5 0	mg/kg	7 0 . 4 %	(9 日 目)

請求の範囲

1. FMS様チロシンキナーゼ3 (F1t3) および／またはその体細胞変異体 (F1t3-ITD) の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる医薬組成物であって、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、
水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

シアノ基、

アミノ基、

C₁₋₆アルキル基、

C₂₋₆アルケニル基、

C₂₋₆アルキニル基、

C₁₋₆アルコキシ基、

-(C=O)OR^c (R^cは水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、または

— (C=O) NR^dR^e (R^dおよびR^eは同一または異なっていてもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)

R¹、R²、およびR³が表すことがあるC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、およびC₁₋₆アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、— (C=O) —NR¹⁰R¹¹ (R¹⁰およびR¹¹は、同一または異なっていてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR¹⁰とR¹¹はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、C₁₋₆アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、このC₁₋₆アルキル基は更に水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらのC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、およびC₂₋₆アルキニル基は更に水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC₁₋₆アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) によって置換されていてもよく、

R¹、R²、およびR³が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、C₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、このC₁₋₆アルキル基は更に水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよく、

R⁴は水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 はすべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、または水酸基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^9 は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよい飽和の3～9員炭素環式基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよいイソプロピル基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または水酸基により置換されていてもよいトール基； C_{1-4} アルコキシ基；および $-NR^aR^b$ （ R^a および R^b は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^a と R^b はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す）からなる群から選択される置換基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の3～9員炭素環式基を表す。）

2. $F1t3$ および／または $F1t3-ITD$ の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、造血器悪性腫瘍である、請求項1に記載の医薬組成物。

3. 造血器悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群である、請求項2に記載の医薬組成物。

4. $F1t3$ および／または $F1t3-ITD$ の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患である、請求項1に記載の医薬組成物。

5. $F1t3$ の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

6. $F1t3$ の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、造血器悪性腫瘍である、請求項5に記載の医薬組成物。

7. 造血器悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群である、請求項6に記載の医薬組成物。

8. Flt3の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患である、請求項5に記載の医薬組成物。

9. Flt3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

10. Flt3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、造血器悪性腫瘍である、請求項9に記載の医薬組成物。

11. 造血器悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群である、請求項10に記載の医薬組成物。

12. Flt3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が、B細胞、樹状細胞、またはナチュラルキラー細胞の異常増殖による免疫疾患である、請求項9に記載の医薬組成物。

13. XがCHを表し、ZがOを表す、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

14. R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が、同一または異なっているとしてもよく、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

15. R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が、同一または異なっているとしてもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{12}$ (p は0～6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{12} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および R^{14} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{13} と R^{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基に

より置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表す、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

16. R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 はすべて水素原子を表すか； R^6 がフッ素原子を表し、 R^5 、 R^7 、および R^8 が水素原子を表すか； R^5 がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^6 、 R^7 、および R^8 が水素原子を表すか；あるいは R^5 および R^7 がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 R^6 および R^8 が水素原子を表す、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

17. R^9 が $-(CH_2)_s-R^{51}$ (s は1～4の整数を表し、 R^{51} は飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい*i*-プロピル基；水酸基により置換されていてもよい*m*-ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{52}R^{53}$ (R^{52} および R^{53} は、同一または異なっていてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{52} と R^{53} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

18. X が、 CH または N を表し、

Zが、OまたはSを表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が、同一または異なっているもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、または

C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{10}R^{11}$ (R^{10} および R^{11} は、同一または異なっているもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{10} と R^{11} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基ま

たは複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) によって置換されていてもよく、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、

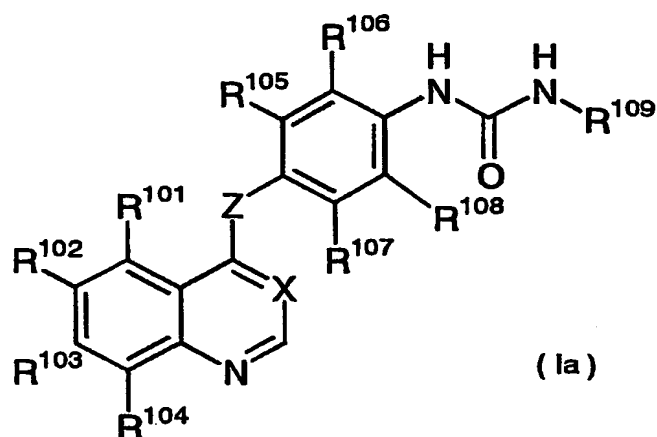
R^4 が水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がすべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^9 が、飽和の3～7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい i -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい m -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；および $-NR^aR^b$ (R^a および R^b は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^a と R^b はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す) からなる群から選択される置換基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す

請求項1に記載の医薬組成物。

19. 式(I)の化合物が、式(Ia)で表される、請求項1に記載の医薬組成物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

R^{101} および R^{104} は水素原子を表し、

R^{102} および R^{103} は同一または異なっているいてもよく

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

シアノ基、

$-NR^{111}R^{112}$ (R^{111} および R^{112} は、同一または異なっているいても良く、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

$-(C=O)OR^{113}$ (R^{113} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

$-(C=O)NR^{114}R^{115}$ (R^{114} および R^{115} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

C_{1-6} アルコキシ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{1-6} アルケニル基、または

C_{1-6} アルキニル基を表し、

上記 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、または C_{1-6} アルキニル基は、水酸基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基； $-NR^{116}R^{117}$ (R^{116} および R^{117} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、このアルキル基は更に水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)；または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環または複素環式基（この環状基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよく、

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} は、すべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つが、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、またはハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{109} は、 $-(CH_2)_n-R^{110}$ (n は 2、3、または 4 を表し、 R^{110} は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい i -プロピル基； C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい n -ブチル基；または C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基または水酸基により置換されていてもよい 3～9 員飽和炭素環式基を表す) を表す)

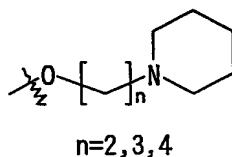
20. R^{102} および R^{103} が、同一または異なっているとしてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基（このアルコキシ基は、水酸基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基； $-NR^{116}R^{117}$ (R^{116} および R^{117} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、このアルキル基は、水酸基または C_{1-4} アルコキシ基により更に置換されていてもよい)；または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環または複素環式基（この環式基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい) を表す、請求項 19 に記載の医薬組成物：

21. R^{102} および R^{103} が、同一または異なっているとしてもよく、 C_{1-6} アルコキシ基（このアルコキシ基は、飽和または不飽和の 3～8 員炭素環または複素環式基により置換されていてもよく、この環式基は更に水酸基、ハロゲン原子、

C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい)を表す、請求項20に記載の医薬組成物。

22. R¹⁰²およびR¹⁰³は、同一または異なってもよく、C₁₋₄アルコキシ基(このアルコキシ基は、飽和の5~7員複素環式基により置換されていてもよく、この環式基は更にC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい)を表す、請求項21に記載の医薬組成物。

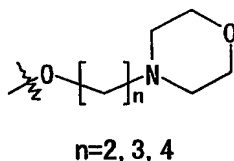
23. 置換されたC₁₋₄アルコキシ基が下記基:



を表す、請求項22に記載の医薬組成物。

24. nが2である請求項23に記載の医薬組成物。

25. 置換されたC₁₋₄アルコキシ基が、下記基:



を表す、請求項22に記載の医薬組成物。

26. nが2である請求項25に記載の医薬組成物。

27. R¹⁰²およびR¹⁰³の一方が非置換C₁₋₆アルコキシ基を表し、他方が置換されたC₁₋₆アルコキシ基を表す、請求項19~26のいずれか一項に記載の医薬組成物。

28. R¹⁰²が非置換C₁₋₆アルコキシ基を表し、R¹⁰³が置換されたC₁₋₆アルコキシ基を表す、請求項27に記載の医薬組成物。

29. R¹⁰²がメトキシである、請求項28に記載の医薬組成物。

30. XがCHを表す、請求項19~29のいずれか一項に記載の医薬組成

物。

31. ZがOを表す、請求項19～30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

32. R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} は、すべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つが、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子を表し、残りすべてが水素原子を表す、請求項19～31のいずれか一項に記載の医薬組成物。

33. R^{106} がメトキシを表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す、請求項32に記載の医薬組成物。

34. R^{105} がメチルを表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す、請求項32に記載の医薬組成物。

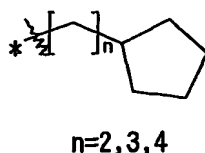
35. R^{105} がハロゲン原子を表し、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が水素原子を表す、請求項32に記載の医薬組成物。

36. ハロゲン原子が塩素原子またはフッ素原子を表す、請求項35に記載の医薬組成物。

37. ハロゲン原子がフッ素原子を表す、請求項35に記載の医薬組成物。

38. R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} が、すべて水素原子を表す、請求項32に記載の医薬組成物。

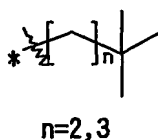
39. R^{109} が下記基：



を表す、請求項19～38のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40. n が2である請求項39に記載の医薬組成物。

41. R^{109} が下記基：



を表す、請求項 19～38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

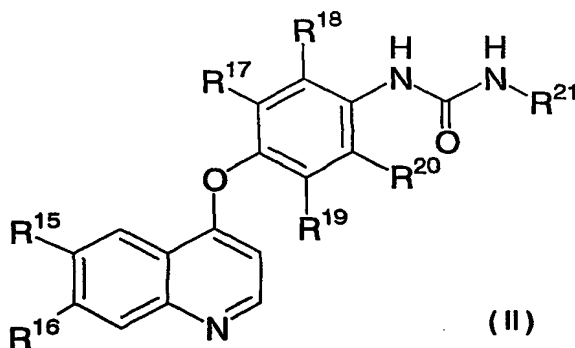
42. n が 2 である請求項 41 に記載の医薬組成物。

43. 式 (Ia) の化合物が 1- (3, 3-ジメチルブチル) -3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレアである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

44. 式 (Ia) の化合物が 1- (2-シクロペンチル-エチル) -3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレアである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

45. 式 (Ia) の化合物が 1- (2-シクロペンチル-エチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレアである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

46. 式 (I) の化合物が式 (II) で表される、請求項 1 に記載の医薬組成物。



(上記式中、

R^{16} および R^{18} は、同一または異なってもよく、 $-O-(CH_2)_r-$ R^{22} (r は 0～6 の整数を表し、 $-(CH_2)_r-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{22} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{23}R^{24}$ (R^{23} およ

び R^{24} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{23} と R^{24} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよい)を表す)を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{21} は $-(CH_2)_t-R^{61}$ (t は1~4の整数を表し、 R^{61} は飽和の3~7員炭素環式基；水酸基により置換されていてもよい i -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい t -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$ (R^{62} および R^{63} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{62} と R^{63} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)を表す)、または1~3個の C_{1-4} アルキル基により置換さ

れていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。)

47. R^{15} および R^{16} が $-O-(CH_2)_r-H$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である) を表すか、あるいは R^{15} および R^{16} のいずれか一つが $-O-(CH_2)_r-H$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である) を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 R^{22} は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3～8員複素環式基を表す) を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{21} が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ (t は1～4の整数を表し、 R^{61} は飽和の5～7員炭素環式基； i -プロピル基；水酸基により置換されていてもよい t -ブチル基； C_{1-4} アルコキシ基；または $-NR^{62}R^{63}$ (R^{62} および R^{63} は、同一または異なってもよく、 C_{1-4} アルキル基を表す) を表す)、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す、請求項46に記載の医薬組成物。

48. R^{15} および R^{16} が $-O-(CH_2)_r-H$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である) を表すか、あるいは R^{15} および R^{16} のいずれか一つが $-O-(CH_2)_r-H$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換である) を表し、他方が $-O-(CH_2)_r-R^{22}$ (r は1～4の整数を表し、 $-(CH_2)_r$ 部分は非置換であり、 R^{22} は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい飽和3～8員複素環式基を表す) を表し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} はすべて水素原子を表すか； R^{18} がフッ素原子を表し、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか； R^{17} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^{18} 、 R^{19} 、および R^{20} が水素原子を表すか；あるいは R^{17} および R^{19} がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキ

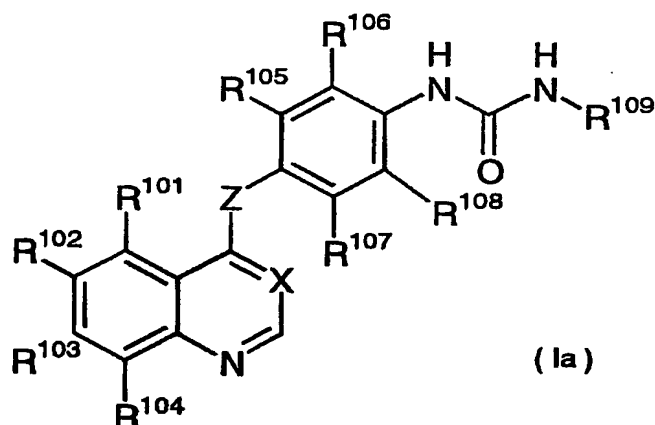
ル基、または C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^{18} および R^{20} が水素原子を表し、

R^{21} が、 $-(CH_2)_t-R^{61}$ (t は2または3の整数を表し、 R^{61} は飽和の5～7員炭素環式基または t -ブチル基を表す)、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい5～7員炭素環式基を表す、請求項46に記載の医薬組成物。

49. 請求項1～48に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与する工程を含んでなる、F1t3および／またはF1t3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法。

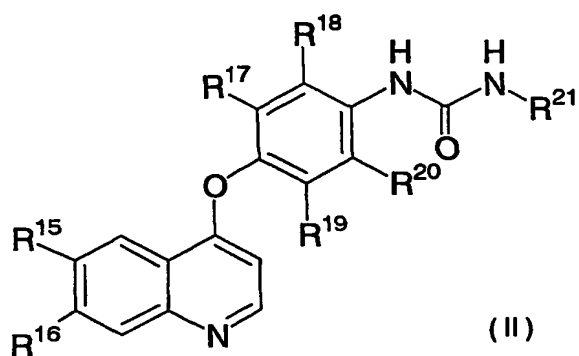
50. F1t3および／またはF1t3-ITDの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、請求項1～48に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

51. 式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、X、Z、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、および R^{109} は請求項19において定義された内容と同義である。)

52. 式 (II) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(II)

(上記式中、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{21} は請求項46において定義された内容と同義である。)

53. 請求項51または52に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/22, 239/88, 401/12, 413/12, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/517, 31/5377, 31/55, A61P35/00, 35/02, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/22, 239/88, 401/12, 413/12, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/517, 31/5377, 31/55, A61P35/00, 35/02, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E,X	WO 03/093238 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 13 November, 2003 (13.11.03),	1-48,50-53
P,X	WO 03/033472 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 24 April, 2003 (24.04.03),	1-48,50-53
P,X	WO 03/000660 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03),	1-48,50-53
P,X	WO 02/088110 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), & JP 2003-12668 A & US 2003/087907 A1	1-48,50-53
X	WO 02/032872 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), & AU 2001095986 A & NO 2003001731 A	1-48,50-53

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 December, 2003 (26.12.03)

Date of mailing of the international search report
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13848

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-30083 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), (Family: none)	1-48,50-53
X	WO 01/047890 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), & AU 2001022232 A & EP 1243582 A1	1-48,50-53
X	WO 00/043366 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), & CA 2361057 A & BR 2000007656 A & EP 1153920 A1 & JP 2003-286263 A & NO 2001002617 A	1-48,50-53
X	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 15 May, 1997 (15.05.97), & AU 9673400 A & EP 860433 A1 & TW 483891 B & US 6143764 A	1-48,50-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13848

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 49
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claim 49 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ .. The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/22, 239/88, 401/12, 413/12,
A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/517, 31/5377,
31/55, A61P35/00, 35/02, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/22, 239/88, 401/12, 413/12,
A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/517, 31/5377,
31/55, A61P35/00, 35/02, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO 03/093238 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 11. 13	1-48, 50-53
PX	WO 03/033472 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 04. 24	1-48, 50-53
PX	WO 03/000660 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2003. 01. 03	1-48, 50-53
PX	WO 02/088110 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2002. 11. 07 & JP 2003-12668 A & US 2003/087907 A1	1-48, 50-53

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 12. 2003

国際調査報告の発送日

20. 1. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/032872 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2002. 04. 25 & AU 2001095986 A & NO 2003001731 A	1-48, 50-53
X	JP 2002-30083 A (麒麟麦酒株式会社) 2002. 01. 29 (ファミリーなし)	1-48, 50-53
X	WO 01/047890 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2001. 07. 05 & AU 2001022232 A & EP 1243582 A1	1-48, 50-53
X	WO 00/043366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2000. 07. 27 & CA 2361057 A & BR 2000007656 A & EP 1153920 A1 & JP 2003-286263 A & NO 2001002617 A	1-48, 50-53
X	WO 97/17329 A1 (麒麟麦酒株式会社) 1997. 05. 15 & AU 9673400 A & EP 860433 A1 & TW 483891 B & US 6143764 A	1-48, 50-53

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 49 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。